

(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
24. Juni 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/052903 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07H 17/00,
17/02, A61K 31/70, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013455

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. November 2003 (28.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 58 008.1 12. Dezember 2002 (12.12.2002) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse
3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). GLOMBIK,
Heiner; Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (DE).
KRAMER, Werner; Henry-Moisand-Strasse 19, 55130

Mainz-Laubenheim (DE). HEUER, Hubert; Am Sport-
feld 74, 55270 Schwabenheim (DE). BRUMMERHOP,
Harm; Rotlintstrasse 20, 60316 Frankfurt (DE). PLET-
TENBURG, Oliver; Im Höhlchen 15, 65795 Hattersheim
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

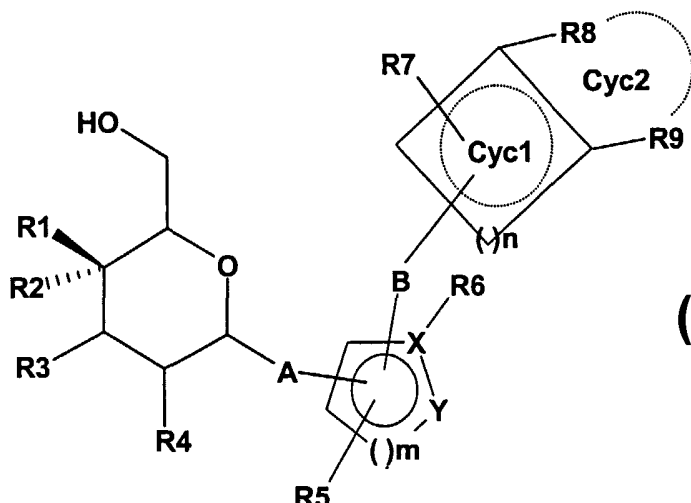
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL FLUOROGLYCOSIDE HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL PRODUCTS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE HETEROCYCLISCHE FLUORGLYKOSIDDERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to substituted fluoroglycoside heterocyclic derivatives of a formula (I), wherein radicals have predefined bonds, to the physiologically tolerated salts thereof and to methods for the preparation thereof. Said compounds can be used, for example as antidiabetic agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte heterocyclische Fluorglykosidderivate der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.

WO 2004/052903 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Neue heterocyclische Fluorglykosidderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft substituierte heterocyclische Fluorglykosidderivate, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

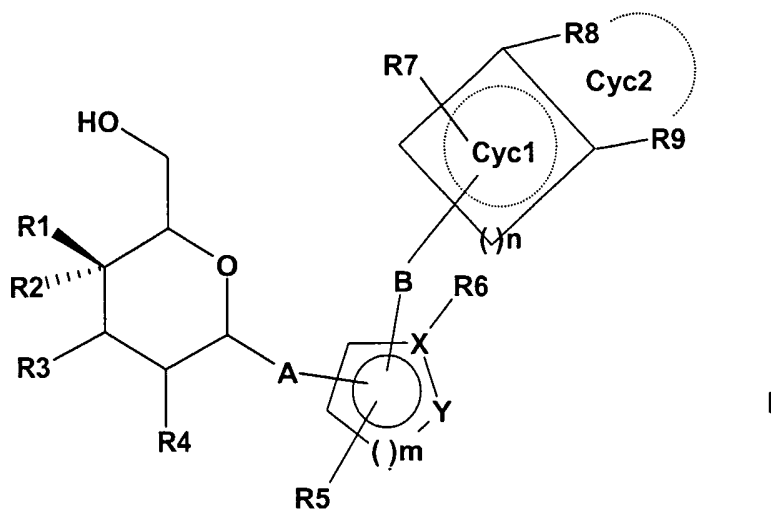
10 In der Literatur sind bereits mehrere Substanzklassen mit SGLT-Wirkung bekannt. All diesen Strukturen diente als Leitbild der Naturstoff Phlorizin. Von diesem wurden folgende Klassen abgeleitet, die in den nachfolgenden Schutzrechten beschrieben sind:

- 15 - Propiophenonglykoside von Tanabe (WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 und EP 850948)
- 2-(Glucopyranosyloxy)-benzylbenzole von Kissei (WO 0244192, WO 0228872 und WO 0168660)
- Glucopyranosyloxy-pyrazole von Kissei und Ajinomoto (WO 0268440, WO 0268439, WO 0236602 und WO 0116147)
- 20 - O-Glykosidbenzamide von Bristol-Myers Squibb (WO 0174835 und WO 0174834)
- und C-Arylglykoside von Bristol-Myers Squibb (WO 0127128 und US 2002137903).

Alle bekannten Strukturen enthalten als sehr wichtiges Strukturelement die Glucose.
25

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2 möglich ist. Wir haben nun überraschenderweise gefunden, dass heterocyclische Fluorglykosidderivate die Wirkung auf SGLT steigern. Diese Verbindungen eignen sich
30 daher besonders zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



5

worin bedeuten

R₁ und R₂ unabhängig voneinander F, H oder einer der Reste R₁ oder R₂ OH;

10 R₃ OH oder F, wobei mindestens einer der Reste R₁, R₂, R₃ F sein muss;

R₄ OH;

A O, NH, CH₂, S oder eine Bindung;

15

X C, O, S oder N, wobei im Falle Y = O oder S, X = C sein muss;

Y N, O oder S;

20 m

eine Zahl 1 oder 2;

R₅ Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-

- Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-alkyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carboxyl, wobei in den Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- bzw. Alkinylnresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_o-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_o-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- oder im Falle Y = S R₅ und R₆ gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl;
- R₆ gegebenenfalls H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, oder Phenyl, dass gegebenenfalls durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- B (C₀-C₁₅)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkandiyl-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;
- n eine Zahl von 0 bis 4;
- Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O, N oder S ersetzt sein kann;
- R₇, R₈, R₉ Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-

C₆-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- bzw. Alkynylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

5 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_o-Phenyl, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_o-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

10 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

15 oder

R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann;

20

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

25

Die Verknüpfungspunkte von A, B und R5 an den Ring sind frei wählbar. Alle resultierenden Verbindungen der Formel I gehören zur vorliegenden Erfindung.

Als Heterocyclen des Zentralbausteines enthaltend X und Y kommen in Betracht:

30 Thiophen, Furan, Pyrrol, Pyrazol, Isoxazol und Isothiazol, bevorzugt sind Thiophen, Pyrazol und Isoxazol. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, die als Zentralbaustein Thiophen oder Pyrazol enthalten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

- R1 und R2 unabhängig voneinander F oder H und einer der Reste R1 oder R2 =
5 OH, wobei einer der Reste R1 oder R2 F sein muss;
- R3 OH;
- R4 OH;
- 10 A O oder NH;
- X C, O oder N, wobei im Falle Y = S, X = C sein muss;
- 15 Y S oder N;
- m eine Zahl 1 oder 2;
- R5 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-Alkyl,
20 COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-
C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-
Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-alkyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkylcarboxyl,
SO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl- oder Alkoxyresten ein, mehrere,
25 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; oder
im Falle Y = S R5 und R6 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen
Phenyl;
- R6 gegebenfalls H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
30 oder Phenyl, das gegebenfalls durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl
substituiert sein kann;

- B (C₀-C₁₅)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkandiyl-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;
- 5
n eine Zahl von 0 bis 4;
- Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;
- 10
R7, R8, R9 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl- bzw. Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle
- 15
Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
oder
- R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc2, wobei 1
- 20
oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkinyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann.
- 25
- Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, in denen die Zucker-Reste beta(β)-verknüpft sind und die Stereochemie in 2-, 3- und 5-Position des Zuckerrestes D-gluco-konfiguriert ist.
- 30
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in den die Substituenten A und B eine benachbarte Stellung (ortho-Stellung) einnehmen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

- R1 und R2 unabhängig voneinander F, H oder einer der Reste R1 oder R2 = OH,
5 wobei mindestens einer der Reste R1 oder R2 F sein muss;
- R3 OH;
- R4 OH;
10
- A O;
- X C, O oder N, wobei im Falle Y = S, X = C sein muss;
- 15 Y S oder N;
- m eine Zahl 1;
- R5 Wasserstoff, (C₁-C₅)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, HO-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-
20 Alkyl-O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃ (C₁-C₄)-Alkyl-CF₂-,
Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkylcarboxyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkinyl,
COO(C₁-C₄)-Alkyl; oder
im Falle Y = S R5 und R6 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen
Phenyl;
25
- R6 gegebenenfalls H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
oder Phenyl, dass gegebenenfalls durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl
substituiert sein kann;
- 30 B (C₁-C₄)-Alkandiyl, wobei eine CH₂-Gruppe auch ersetzt sein kann durch –
(C=O)-, -CH(OH)-, -CO-NH-, -CHF-, -CF₂-, -O-;

- n eine Zahl 2 oder 3;
- Cyc1 ungesättigter 5 bis 6 gliedriger Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;
- 5
- R7,R8,R9 Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, S-(C₁-C₄)-Alkyl, SCF₃, F, Cl, Br, J, OCF₃, OCH₂CF₃, OH, HO-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-alkyl, oder
- 10 R8 und R9 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -CH=CH-CH=CH-, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist, oder -O-(CH₂)_p-O-, mit p = 1 oder 2 und
- R7 Wasserstoff bedeuten.
- 15
- Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin
- R1, R2 H oder F, wobei einer der Reste R1, R2 F sein muss;
- 20
- R3 OH;
- R4 OH;
- 25 A O;
- X C und Y = S, oder
- X O und Y = N, oder
- X N und Y = N;
- 30
- m eine Zahl 1;

- R5 Wasserstoff, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, oder im Falle Y = S R5 und R6
gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl;
- R6 gegebenenfalls H, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl;
- 5 B -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, -CO-NH-CH₂- oder -CO-CH₂-CH₂-;
- n eine Zahl 2 oder 3;
- 10 Cyc1 ungesättigter 5 bis 6 gliedriger Ring, wobei 1 C-Atom durch S ersetzt sein
kann;
- R7,R8,R9 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, S-(C₁-C₄)-Alkyl, SCF₃, F, Cl,
Br, J, OCF₃ oder
- 15 R8 und R9 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH=CH-CH=CH-, das gegebenenfalls durch
(C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist, und
- R7 Wasserstoff bedeuten.
- 20
- Ferner sind ganz besonders bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin
- R1,R2 H oder F, wobei einer der Reste R1 oder R2 F bedeutet;
- 25 R3 OH;
- R4 OH;
- 30 A O;
- X C und Y = S oder

- X N und Y = N;
- m eine Zahl 1;
- 5 R5 Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder CF₃ oder im Falle Y = S R5 und R6
gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl;
- R6 gegebenenfalls H oder (C₁-C₄)-Alkyl ;
- 10 B -CH₂- oder -CO-NH-CH₂;
- n eine Zahl 2 oder 3;
- 15 Cyc1 Phenyl oder Thiophen;
- R7 Wasserstoff, Methoxy, F, Cl, Br, J, (C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃;
- R8,R9 Wasserstoff oder Cl oder
- 20 R8 und R9 zusammen mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl, das gegebenenfalls
durch Methoxy substituiert sein kann, oder Furan und
- R7 Wasserstoff bedeuten.
- 25

Die Verknüpfung eines der Substituenten A oder B erfolgt besonders bevorzugt in Nachbarstellung zur Variablen Y.

- 30 Außerdem seien als ganz besonders bevorzugte Verbindungen solche genannt, in denen Y = S ist und solche, in denen R1 = H und R2 = F sind.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

5 Die Alkylreste in den Substituenten R4, R5, R6, R7, R8 und R9 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Unter Halogen werden F, Cl, Br, J, bevorzugt F und Cl verstanden.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit
10 gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und
15 Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und
20 Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

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

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes
30 physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in

der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der
5 erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

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

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

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

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten
25 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute
30 verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Am-

pullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem 5 verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides 10 sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten 15 pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, 20 rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und 25 dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Poylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

30

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnungsmittel und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

20

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

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wengleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die

Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

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

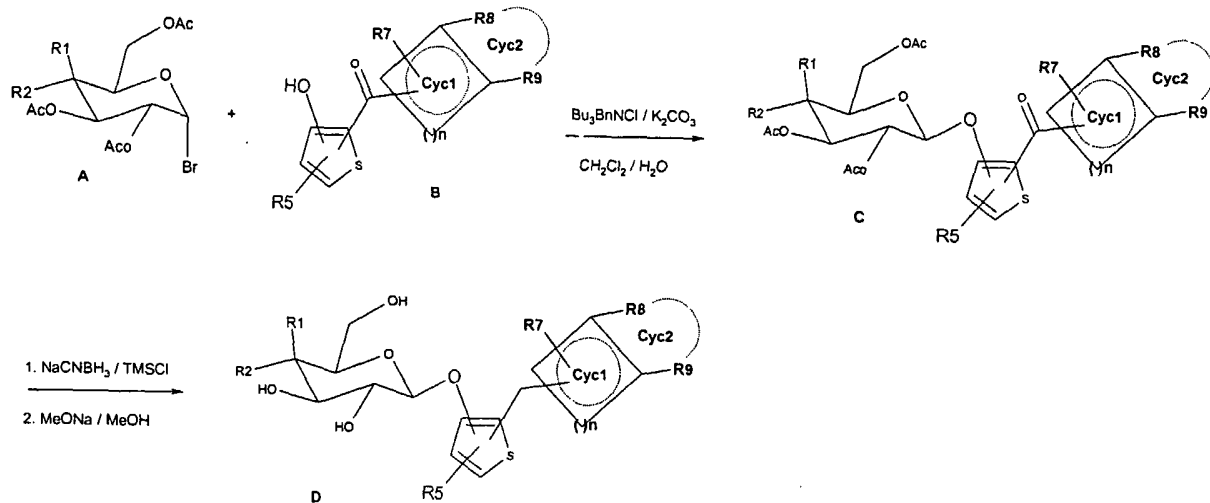
10

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

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

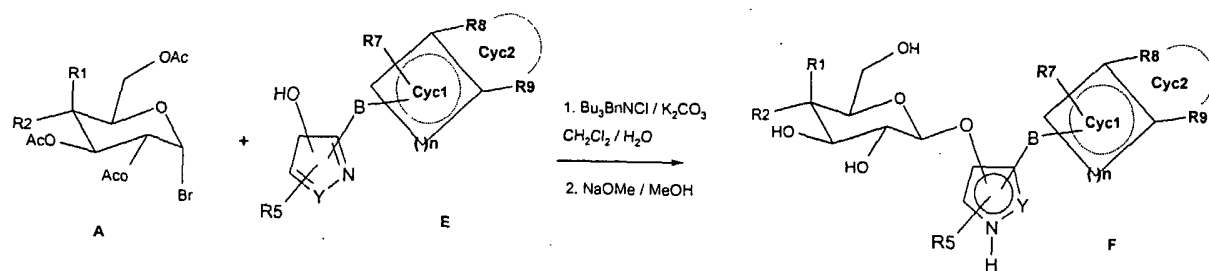
Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen
30 der allgemeinen Formel I, die entsprechend den folgenden Reaktionsschemata der Verfahren A, B und C erhalten werden können:

Verfahren A:



5

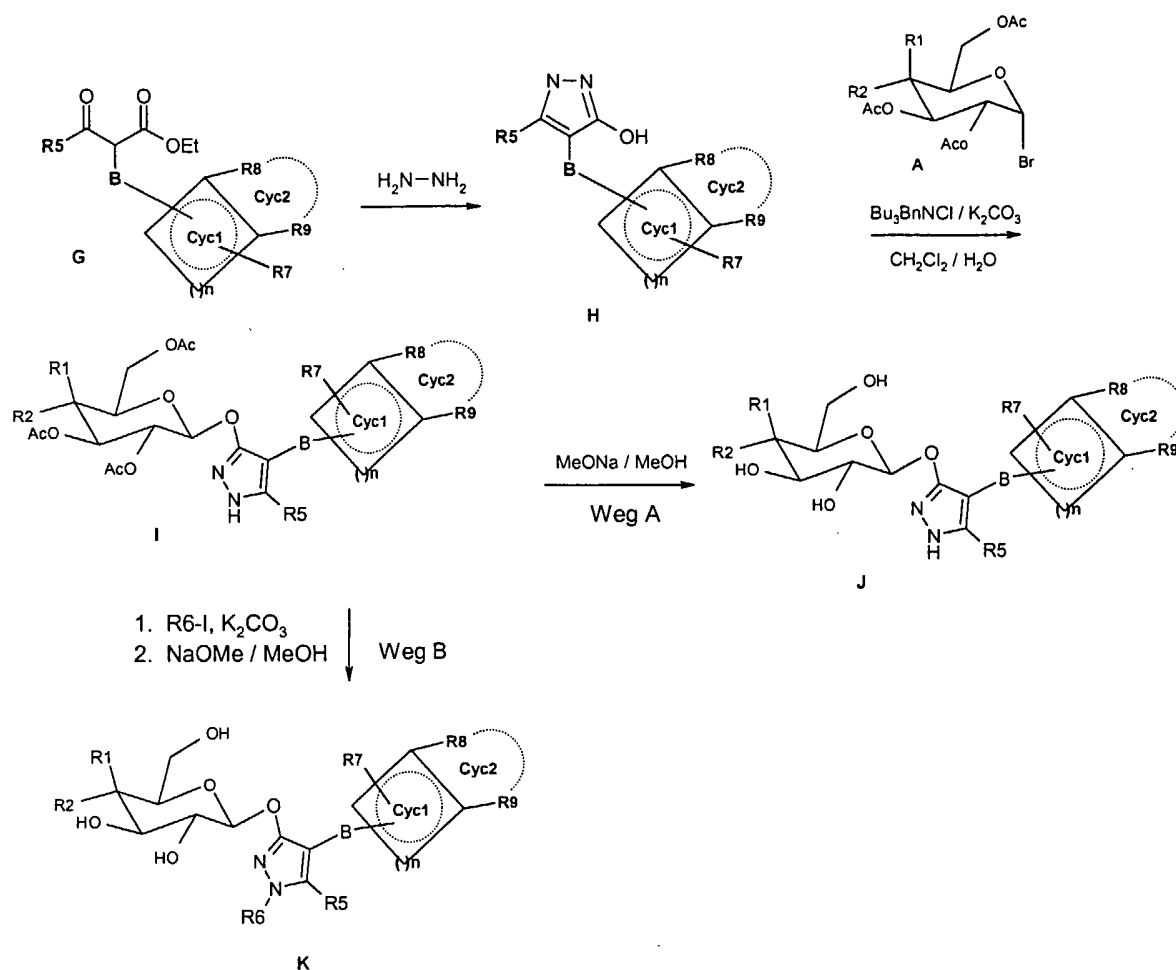
Verfahren B:



10

Verfahren C:

15



Die dargestellten Schemata der Verfahren A, B und C sprechen für sich selbst und sind für den Fachmann so ausführbar. Nähere Einzelheiten sind dennoch im 5 Experimentellen Teil angegeben. Gemäß den Verfahren A, B und C wurden die Verbindungen der Beispiele 1 bis 31 erhalten. Andere Verbindungen der Formel I können entsprechend oder nach bekannten Verfahren erhalten werden.

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

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit 15 den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen

Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend
5 aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S
10 offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

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

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

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

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

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

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

10

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
15 Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494,
15 verabreicht.

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

20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

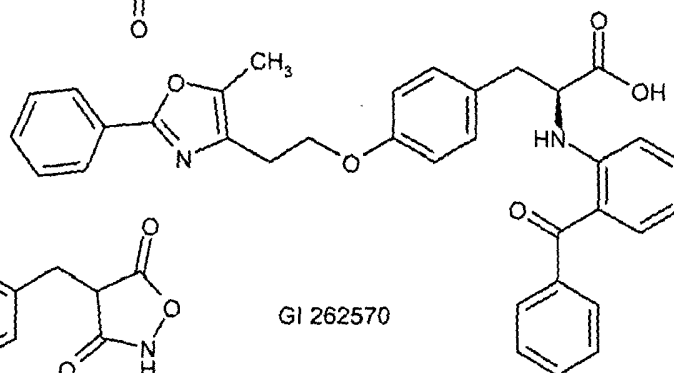
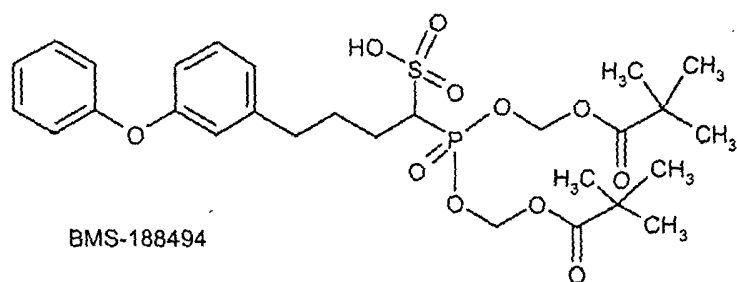
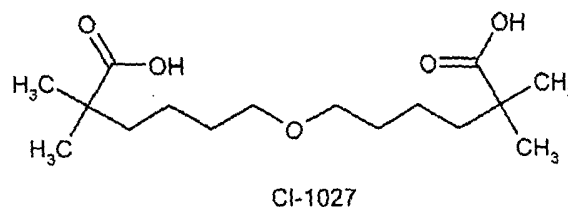
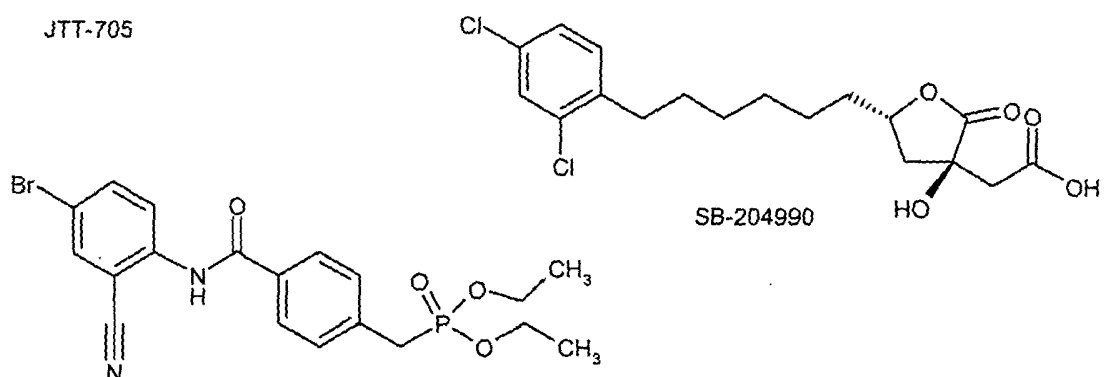
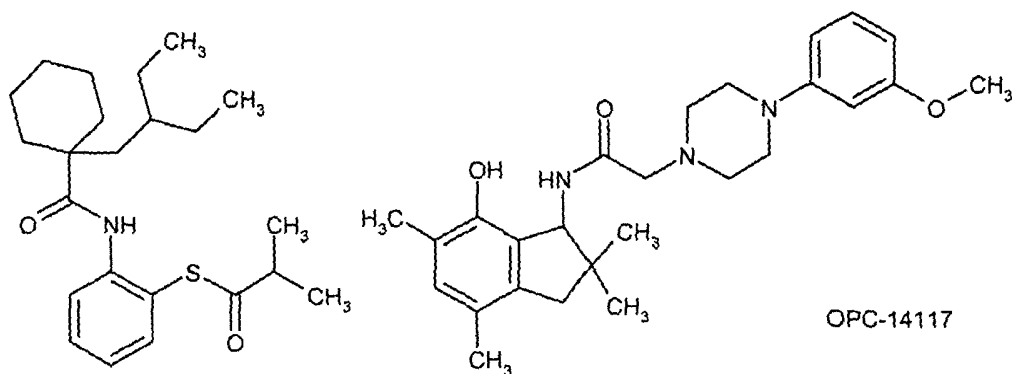
Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-
25 Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-
30 Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-

- Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid
- 5 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-
- 10 Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyle)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* 15 (2001), 26(9), 873-881),
- DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.
- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.
- 25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.
- 30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

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

10

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



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

26

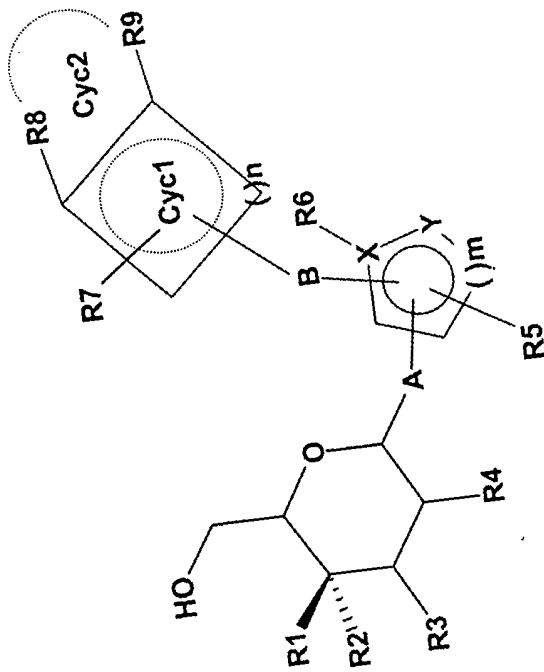


Tabelle 1: Verbindungen der Formel I

Bsp	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Cyc1	X	Y	m	n	MS*
1	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
2	H	F	OH	OH	-CH=CH-CH=CH-	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
3	F	H	OH	OH	OH	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
4	H	OH	F	OH	OH	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
5	H	F	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
6	F	H	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
7	H	F	OH	OH	CH ₃	H	4-F	4-Cl, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
8	H	F	OH	OH	CH ₃	H	2-Cl	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
9	H	F	OH	OH	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok

Bs	P	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Cyc1	X	Y	m	n	MS*
11	H	F	OH	OH	H	H	-	4-CH ₂ -CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
12	H	OH	F	OH	H	H	-	4-CH ₂ -CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
13	H	F	OH	OH	H	H	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CONHC H ₂	Ph	C	S	1	3	ok
14	H	F	OH	OH	H	H	-	4-O-CF ₃	H, H	O	CONHC H ₂	Ph	C	S	1	3	ok
15	H	F	OH	OH	CH ₃	H	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
16	H	F	OH	OH	H	H	-	H	--CH=CH-CH=CH-	O	CH ₂	Thioph en	C	S	1	2	ok
17	H	F	OH	OH	H	H	-	4-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
18	H	F	OH	OH	H	H	-	2-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
19	H	F	OH	OH	H	H	-	4-I	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
20	F	F	OH	OH	CF ₃	H	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
21	H	F	OH	OH	H	H	-	3-Me	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
22	H	F	OH	OH	H	H	-	4-Cl	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
23	H	F	OH	OH	H	H	-	4-F	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
24	H	F	OH	OH	H	H	-	H	-CH=CH-CH=CH-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok

Bs	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Cyc1	X	Y	m	n	MS*
P																
25	H	F	OH	OH	H	-	4-OCF ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
26	H	F	OH	OH	H	-	4-Br	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
27	H	F	OH	OH	H	-	4-CH(CH ₃) ₂	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
28	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH- C(OMe)=CH-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
29	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-O-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
30	H	F	OH	OH	CH ₃	H	2-F	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
31	H	F	OH	OH	CH ₃	H	4-Cl	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	2	ok

Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak M+1 (MH⁺) und/oder

5 M+18 (MNH₄⁺) und/oder M+23 (MNa⁺) nachgewiesen wurde. Die Verknüpfungen sind in der Beschreibung der Beispiele im Experimentellen Teil angegeben.

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

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

15

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Präparation von Bürstensaummembran-Vesikeln aus dem Dünndarm von Kaninchen, Ratte und Schwein

20

Die Präparation von Bürstensaummembran-Vesikeln aus den Darmzellen des Dünndarms erfolgte mit der sog. Mg^{2+} -Präzipitationsmethode. Die Mucosa aus dem Dünndarm wurde abgeschabt und in 60 ml eiskaltem Tris/HCl-Puffer (pH 7,1) / 300 mM Mannit, 5 mM EGTA suspendiert. Nach dem Verdünnen auf 300 ml mit eiskaltem
25 destilliertem Wasser wurde mit einem Ultraturrax (18-Stab, IKA Werk Staufen, BRD) 2 x 1 Minute bei 75 % max. Leistung unter Eiskühlung homogenisiert. Nach Zugabe von 3 ml 1 M $MgCl_2$ -Lösung (Endkonzentration 10 mM) lässt man exakt 15 Minuten bei 0° C stehen. Durch die Zugabe von Mg^{2+} aggregieren die Zell-membranen und präzipitieren, mit Ausnahme der Bürstensaummembranen. Nach einer 15-minütigen
30 Zentrifugation bei 3 000 x g (5 000 rpm, SS-34-Rotor) wird der Niederschlag verworfen und der Überstand, der die Bürstensaummembranen enthält, 30 Minuten bei 26 700 x g (15 000 rpm, SS-34-Rotor) zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, der

Niederschlag in 60 ml 12 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,1) / 60 mM Mannit, 5 mM EGTA mit einem Potter Elvehjem Homogenisator (Braun, Melsungen, 900 rpm, 10 Hübe) rehomogenisiert. Nach Zugabe von 0,1 ml 1 M $MgCl_2$ -Lösung und 15-minütiger Inkubation bei 0°C wird erneut 15 Minuten bei 3 000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird anschließend nochmals 30 Minuten bei 46 000 x g (20 000 rpm, SS-34-Rotor) zentrifugiert. Der Niederschlag wird in 30 ml 20 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit aufgenommen und durch 20 Hübe in einem Potter Elvehjem Homogenisator bei 1 000 rpm homogen resuspendiert. Nach 30-minütiger Zentrifugation bei 48 000 x g (20 000 rpm, SS-34-Rotor) wurde der Niederschlag in 0,5 bis 2 ml Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit (Endkonzentration 20 mg/ml) aufgenommen und mit Hilfe einer Tuberkulinspritze mit einer 27 Gauge-Nadel resuspendiert.

Die Vesikel wurden entweder unmittelbar nach der Präparation für Markierungs- oder Transportuntersuchungen verwendet oder wurden bei - 196°C in 4 mg Portionen in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

Für die Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus Rattendünndarm wurden 6 bis 10 männliche Wistar-Ratten (Tierzucht Kastengrund, Aventis Pharma), durch zervikale Dislokation getötet, die Dünndärme entnommen und mit kalter isotonischer Kochsalzlösung gespült. Die Därme wurden aufgeschnitten und die Mucosa abgeschabt. Die Aufarbeitung zur Isolierung von Bürstensaummembranen erfolgte wie oben beschrieben. Zur Abtrennung von Cytoskelettanteilen wurden die Bürstensaummembranvesikel aus Rattendünndarm mit KSCN als chaotropem Ion behandelt.

Für die Präparation von Bürstensaummembranen aus Kaninchendünndarm wurden Kaninchen durch intravenöse Injektion von 0,5 ml einer wässrigen Lösung von 2,5 mg Tetracain-HCl, 100 mg m-Butramid und 25 mg Mebezoniumjodid getötet. Die Dünndärme wurden entnommen, mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gespült und in Kunststoffbeutel unter Stickstoff bei - 80 °C eingefroren und 4 bis 12 Wochen gelagert. Zur Präparation der Membranvesikel wurden die eingefrorenen Därme bei 30°C im Wasserbad aufgetaut und anschließend die Mucosa abgeschabt. Die Aufarbeitung zu Membranvesikeln erfolgte wie oben beschrieben.

Zur Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus Schweinedarm wurden Jejunumsegmente eines frisch geschlachteten Schweines mit eiskalter isotonischer Kochsalzlösung gespült und in Plastikbeuteln unter Stickstoff bei – 80°C eingefroren.

5 Die Präparation der Membranvesikel erfolgte wie oben beschrieben.

Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus dem Nierenkortex der Rattenniere

10 Die Präparation der Bürstensaummembranvesikel aus dem Kortex der Rattenniere erfolgte nach der Methode von Biber et al. Die Nieren von 6 bis 8 Ratten (200 bis 250 g) wurden entnommen und von jeder Niere wurde der Kortex als ca. 1 mm starke Schicht abgetragen. Die Nieren wurden in 30 ml eiskaltem 12 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,4) / 300mM Mannit aufgenommen und unter Eiskühlung 4 x 30 Sekunden mit einem

15 Ultraturaxstab (Stufe 180 V) homogenisiert. Nach der Zugabe von 42 ml eiskaltem destilliertem Wasser wurden 850 µl einer 1 M MgCl₂-Lösung zugegeben. Nach 15-minütiger Inkubation bei 0°C wurde 15 Minuten bei 4 500 rpm (Sorvall SS-34-Rotor) zentrifugiert. Der Niederschlag wurde verworfen, der Überstand 30 Minuten bei 16 000 rpm zentrifugiert. Nach Resuspendierung des Niederschlags in 60 ml 6 mM

20 Tris/HCl-Puffer (pH 7,4) / 150 mM Mannit / 2,5 mM EGTA durch 10 Hübe in einem Potter-Elvehjem Homogenisator (900 rpm) wurde nach Zugabe von 720 µl 1 mM MgCl₂-Lösung 15 Minuten bei 0°C inkubiert. Nach 15-minütiger Zentrifugation bei 4 500 rpm (SS-34-Rotor) wurde der resultierende Überstand 30 Minuten bei 16000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde durch 10 Hübe in 60 ml 20 mM Tris/Hepes-Puffer

25 (pH 7,4) / 280 mM Mannit homogenisiert und die entstehende Suspension anschließend 30 Minuten bei 20 000 rpm zentrifugiert. Der Niederschlag wurde mit Hilfe einer Tuberkulinspritze mit einer 27 Gauge-Nadel in 20 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit resuspendiert und auf eine Proteinkonzentration von 20 mg/ml eingestellt.

30

Messung der Glukoseaufnahme durch Bürstensaummembranvesikel

Die Aufnahme von [¹⁴C]-markierter Glukose in Bürstensaummembranvesikel wurde mittels der Membranfiltrationsmethode gemessen. 10 µl der Bürstensaummembranvesikelsuspension in 10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/300 mM Mannitol wurden bei 30°C zu 90 µl einer Lösung von 10 µM [¹⁴C]D-Glukose und den entsprechenden Konzentrationen der betreffenden Hemmstoffe (5-200 µM) in 10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/ 100 mM NaCl/100 mM Mannitol gegeben.

Nach 15 sec. Inkubation wurde der Transportprozess durch Zugabe von 1 ml eiskalter Stopplösung (10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/ 150 mM KCl) angehalten und die Vesikelsuspension wurde sofort bei einem Vakuum von 25 bis 35 mbar über ein Membranfilter aus Cellulosenitrat (0,45 µm, 25 mm Durchmesser, Schleicher & Schüll) abgesaugt. Der Filter wurde mit 5 ml eiskalter Stopplösung nachgewaschen. Jeder Messpunkt wurde als Doppel- oder Dreifachbestimmung ausgeführt. Zur Messung der Aufnahme radioaktiv markierter Substrate wurde der Membranfilter in 4 ml eines entsprechenden Szintillators (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt am Main) aufgelöst und die Radioaktivität durch Flüssigkeisszintillationsmessung bestimmt. Die gemessenen Werte wurden nach Eichung des Gerätes mit Hilfe von Standardproben und nach Korrektur evtl. vorhandener Chemilumineszenz als dpm (Disintegrations per minute) erhalten.

Der Aktivitätsvergleich der Wirkstoffe wird anhand von IC₅₀ Daten durchgeführt, die im Transport-Assay an Dünndarm- Bürstensaummembranvesikeln des Kaninchens für ausgewählte Substanzen erhalten wurden. (Die Absolutwerte können Spezies- und Versuchs-abhängig sein)

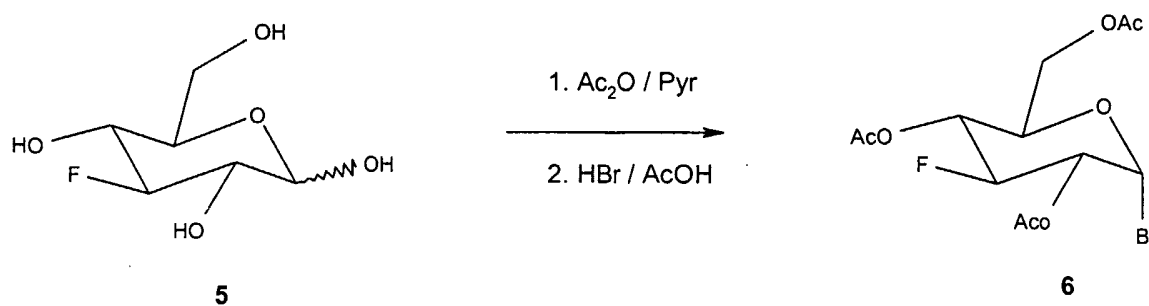
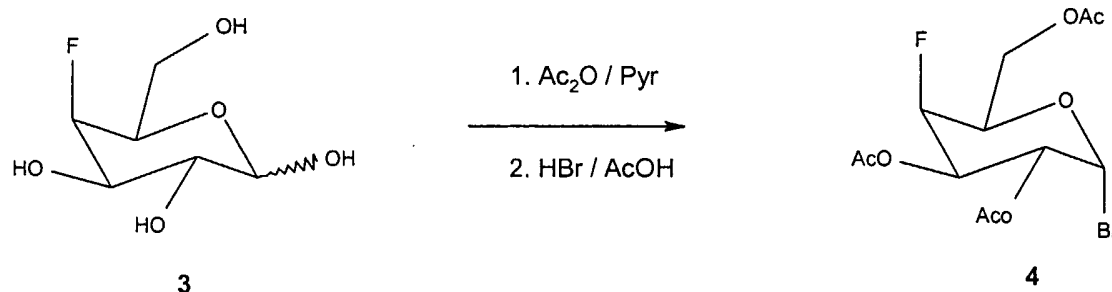
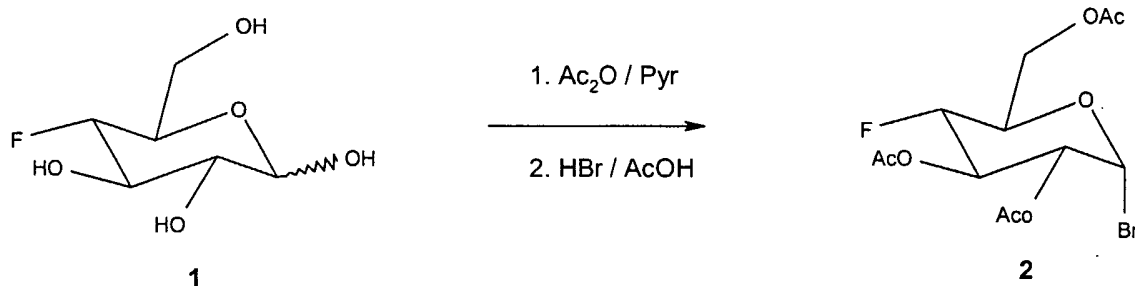
Beispiel Nr.	IC ₅₀ [µM]
Phlorizin	16
1	4
2	0.4
30 3	0.3

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

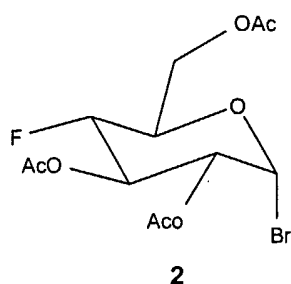
5

Experimenteller Teil:

Reaktions-Schema: Synthese von α -Bromglykosiden

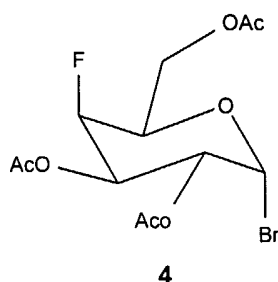


10

5 1-Bromo-4-deoxy-4-fluoro-2,3,6-tri-O-acetyl-alpha-D-glucose (2)

5,0 g (27.5 mmol) 4-Deoxy-4-fluoro-D-glucopyranose **1** (Apollo) werden in 50 ml
10 Pyridin und 50 ml Essigsäureanhydrid suspendiert. Die Reaktionslösung wird 4
Stunden bei 45°C gerührt. Dabei erhält man eine klare Reaktionslösung, die eingengt
wird. Man erhält 12,0 g Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wird in 160 ml 33%-iger HBr in
Eisessig gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die
Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 300 g Eis und 300 ml Ethylacetat
15 gegossen. Die organische Phase wird zweimal mit wässriger NaCl-Lösung
gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch
Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan = 1/1) getrennt. Man erhält 8.19 g
(80 % über 2 Stufen) **2** als hellgelben Feststoff.

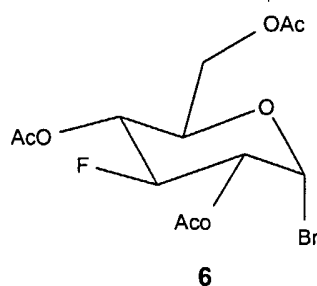
20

1-Bromo-4-deoxy-4-fluoro-2,3,6-Tri-O-acetyl-alpha-D-galactose (4)

100 mg (0.55 mmol) **3** mit 3.5 ml Pyridin und 3.5 ml Essigsäureanhydrid werden analog der Herstellung von Verbindung **2** umgesetzt. Man erhält 89 mg (44 %) **4** als amorphen Feststoff.

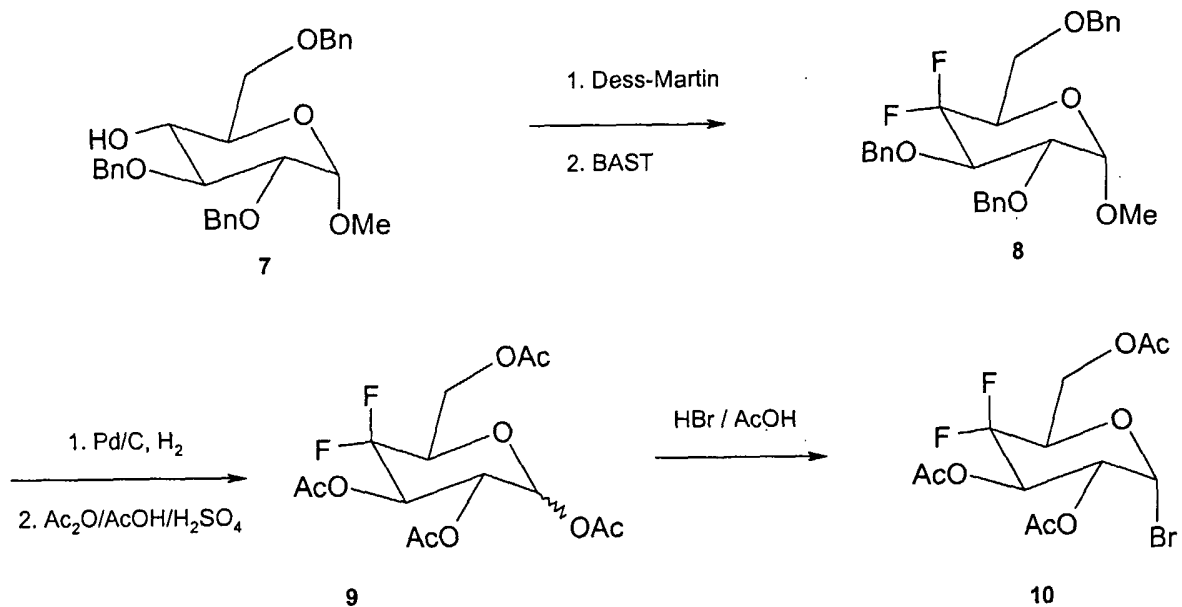
5

1-Bromo-3-deoxy-3-fluoro-2,4,6-tri-O-acetyl-alpha-D-glucose (6)

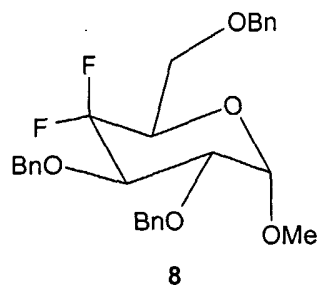


10

335 mg (1.84 mmol) **5** mit 10 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid werden analog der Herstellung von Verbindung **2** umgesetzt. Man erhält 628 mg (92 %) **6** als amorphen Feststoff.

Reaktions-Schema: Synthese des α -Bromglykosids **10**

5

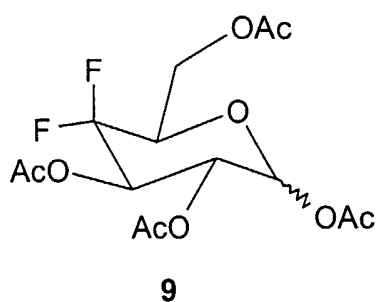
1-Methoxy-4-deoxy-4,4-difluoro-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucose (8)

10

3.69 g (7.9 mmol) 1-Methoxy-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucose **7** (Tetrahedron Asymmetry 2000, 11, 385-387) werden in 110 ml Methylenchlorid gelöst, und unter einer Argonatmosphäre werden 3.6 g (8.5 mmol) Dess-Martin-Reagenz (Aldrich) zugegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 300 ml Essigester / n-Heptan
 15 (1:1) verdünnt und 1 x mit NaHCO₃ und 1 x mit Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Kieselgel filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat / n-Heptan 1:1) getrennt. Man erhält 2.90 g

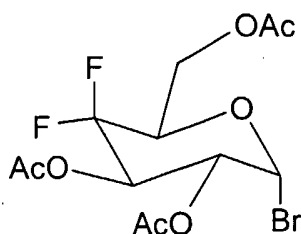
(79 %) des Ketons. Dieses wird in 30 ml Methylenchlorid gelöst und unter einer Argonatmosphäre werden 4.0 ml BAST ([Bis(2-methoxyethyl)amino]schwefeltrifluorid, Aldrich) zugetroft. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 200 ml Essigester verdünnt und mit kalter NaHCO_3 -Lösung vorsichtig (sprudelt stark) gewaschen. Die organische Phase wird über Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan 1:1) getrennt. Man erhält 2.6 g (85 %) **8** als farbloses Öl.

10 4-Deoxy-4,4-difluoro-1,2,3,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucose (**9**)



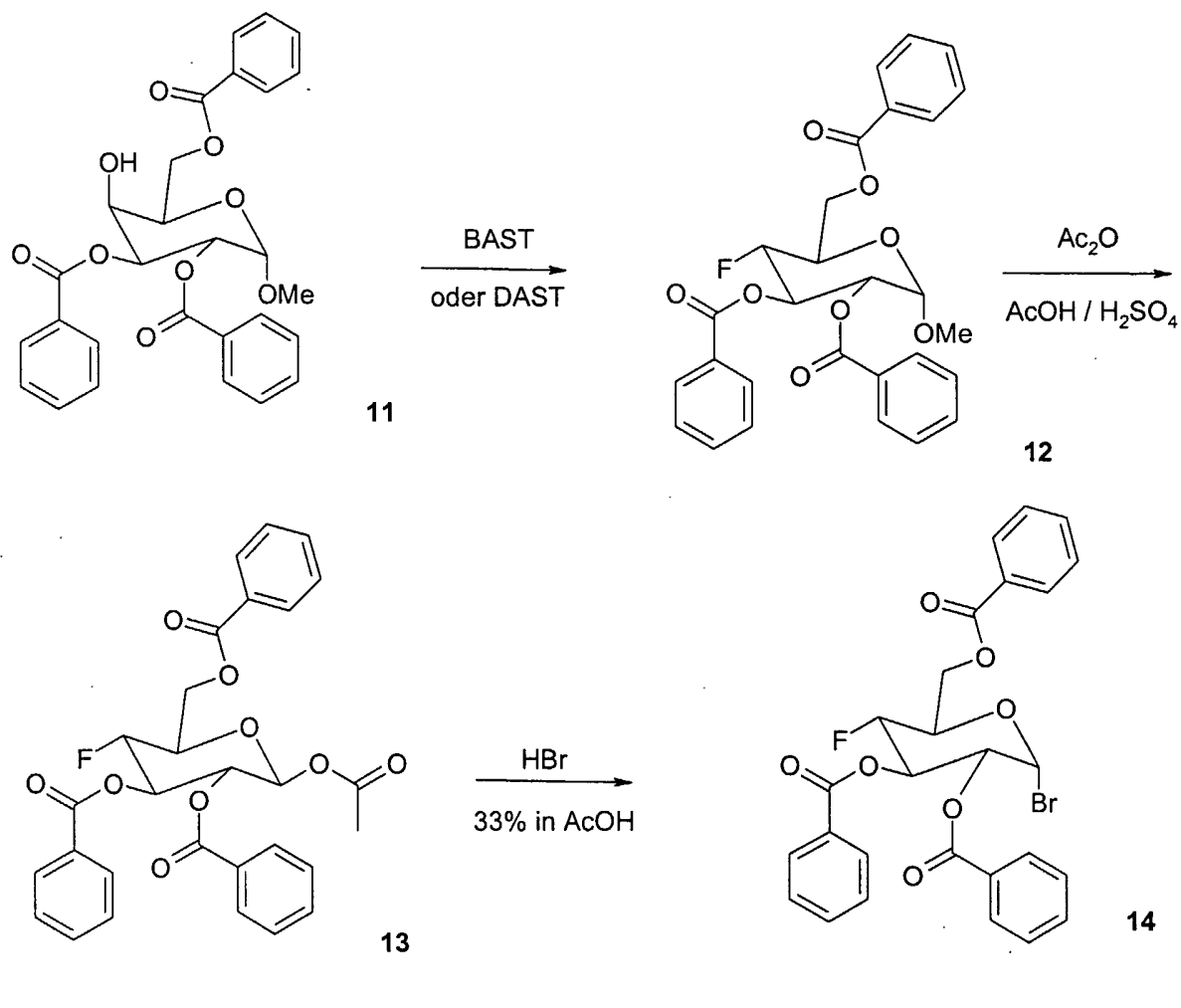
2.30 g (4.7 mmol) **8** und 2.0 g Pd/C (10 % Pd) werden in 150 ml Methanol und 10 ml Essigsäure gelöst und unter einer 5 bar Wasserstoffatmosphäre 16 h bei Raumtemperatur hydriert. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz.Amoniak, 30/5/1) gereinigt. Ausbeute 850 mg (83%) 1-Methoxy-4-deoxy-4,4-difluoro- α -D-glucose als weißer, amorpher Feststoff. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_5$ (214.17) MS(DCI): 215.4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

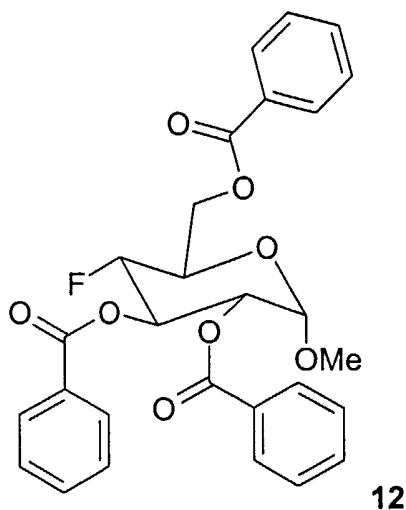
Davon werden 700 mg (3.3 mmol) in 3.5 ml Essigsäure und 6.3 ml Essigsäureandrydrid gelöst. Nach Zugabe von 0.2 ml konz. H_2SO_4 wird 5 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 30 g Eis und 30 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan 1:1) getrennt. Man erhält 300 mg (25 %) **9** als Anomerengemisch. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_9$ (368.29) MS(DCI): 369.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

1-Bromo-4-deoxy-4,4-difluoro-2,3,6-tri-O-acetyl-alpha-D-glucose (10)**10**

5

300 mg (0.8 mmol) Tetraacetat **9** werden in 13 ml 33 %iger HBr in Eisessig gelöst und 6 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 10 g Eis und 10 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und **10** eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie (SiO₂) (Ethylacetat/Heptan 1:1) getrennt. Man erhält 112 mg (35 %) **10** als farblosen Feststoff. C₁₂H₁₅BrF₂O₇ (389.15) MS(DCI): 389.2 (M+H⁺).

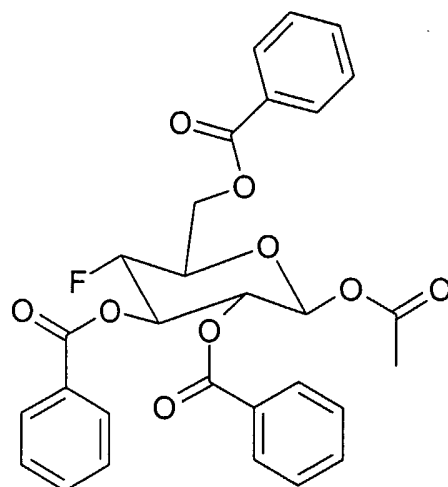
Reaktions-Schema: Synthese des α -Bromglykosids 14Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-fluoro-4-deoxy- α -D-glucopyranosid (12)



3,0 g Methyl 2,3,6-Tri-O-benzoyl- α -D-galactopyranosid (Reist et al., J.Org.Chem 1965,
5 30, 2312) werden in Dichlormethan vorgelegt und auf -30°C gekühlt. Dann werden
3,06 ml [Bis(2-methoxyethyl)amino]sulfurtrifluorid (BAST) zugetropft. Die
Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Der Ansatz wird
mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase mit H_2O , NaHCO_3 -Lsg. und
gesättigter NaCl -Lsg. extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet
10 und eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Ethylacetat und Heptan kristallisiert. Man
erhält 1,95g des Produkts **12** als farblosen Feststoff. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_8$ (508.51) MS (ESI⁺)
526.18 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$). Alternativ kann die Reaktion auch unter Verwendung von 2,8 eq.
Diethylaminosulfurtrifluorid (DAST) durchgeführt werden; hierbei wird die
Reaktionslösung nach erfolgter Zugabe für 18 h refluxiert. Die Aufarbeitung erfolgt
15 analog zu der oben beschriebenen.

1-O-Acetyl, 2,3,6-tri-O-benzoyl- 4-fluoro-4-deoxy-glucose (13)

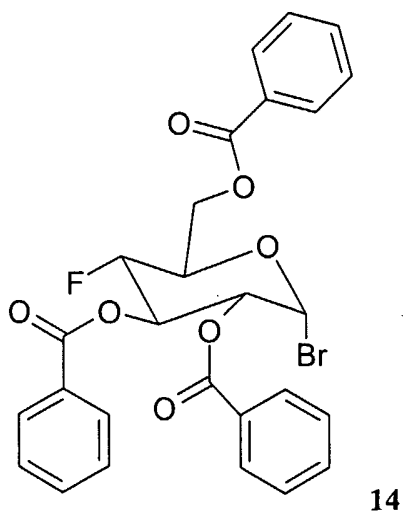
41



13

12,0 g Verbindung Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-fluoro-4-deoxy- α -D-glucopyranosid werden in 150 ml Essigsäureanhydrid suspendiert. 8,4 ml konz. Schwefelsäure werden mit 150 ml Eisessig gemischt und unter Eiskühlung zum Ansatz gegeben. Der Ansatz rührt bei Raumtemperatur für 60 h. Das Reaktionsgemisch wird in NaHCO_3 -Lsg. gegossen und diese Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit NaCl -Lsg. gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat und Heptan umkristallisiert. Man erhält 5,97 g des Produkts **13** als farblosen Feststoff.

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FO}_9$ (536.52) MS (ESI⁺) 554.15 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

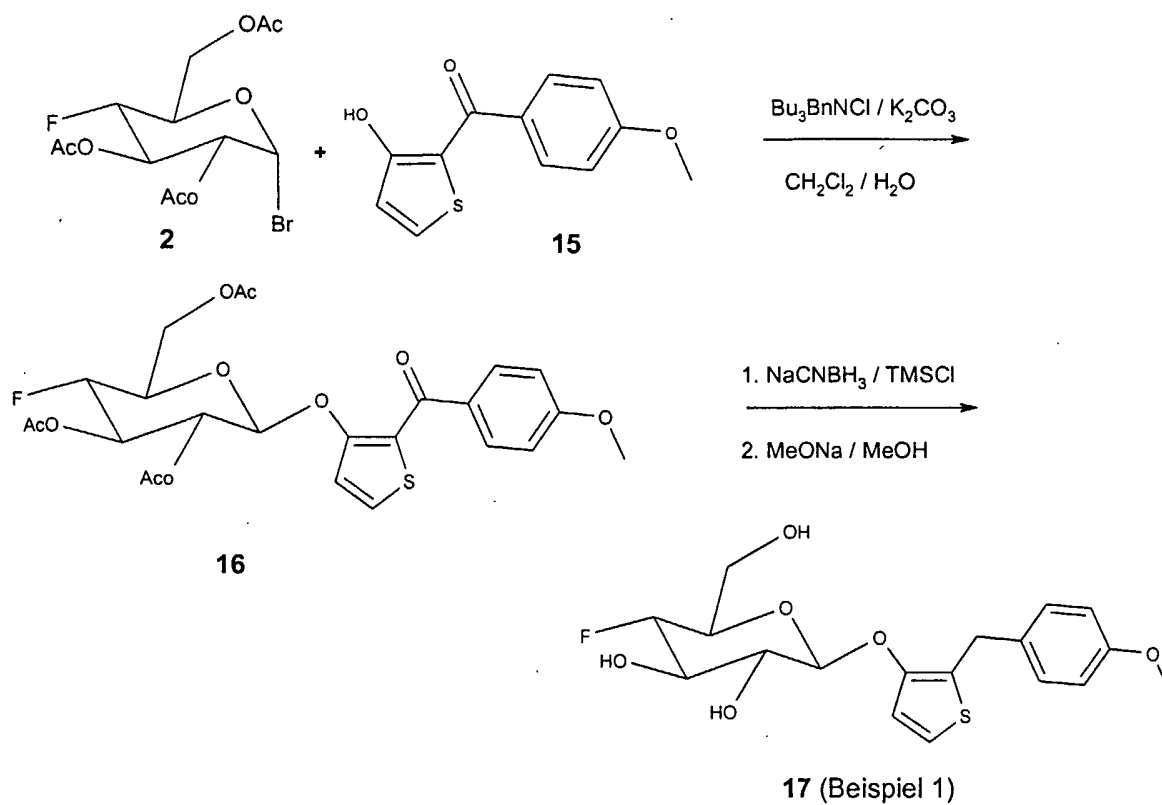
1-Bromo-4-deoxy-4-fluoro-2,3,6-tri-O-benzoyl-alpha-D-glucose (14)

5

1,44 g 1-O-Acetyl,2,3,6-tri-O-benzoyl- 4-fluoro-4-deoxy-glucose werden in 20 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33%) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Stunden wird der Ansatz auf Eiswasser gegeben, die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt wird mit Ethylacetat/Heptan (70:30) über Kieselgel filtriert. Man erhält 1,40 g des Produkts **14** als farblosen Feststoff. $C_{27}H_{22}BrFO_7$ (557.37) MS (ESI⁺) 574.05/576.05 (M+NH₄⁺).

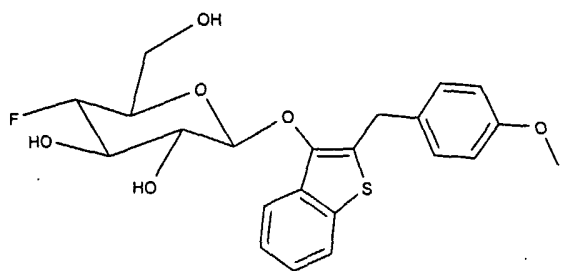
15

Reaktions-Schema A: Synthese von Beispiel 1

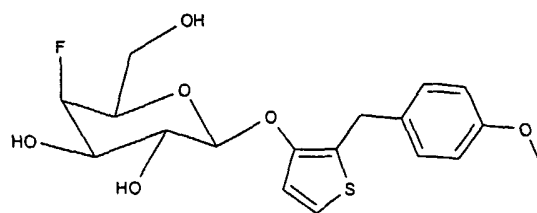


5

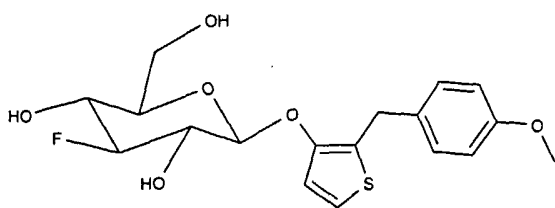
Weitere Beispiel-Verbindungen:



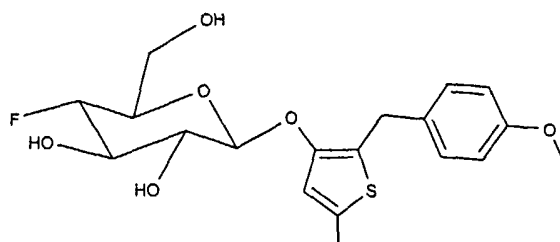
18 (Beispiel 2)



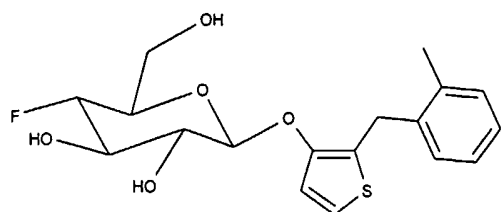
19 (Beispiel 3)



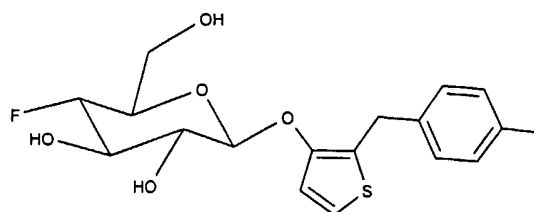
20 (Beispiel 4)



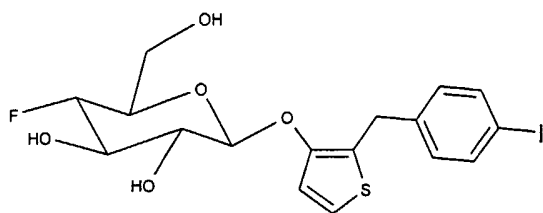
21 (Beispiel 15)



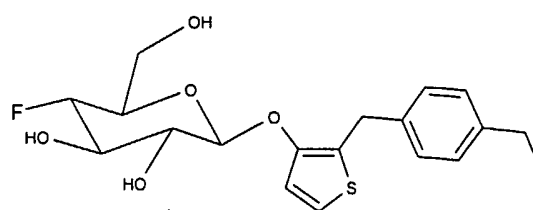
22 (Beispiel 18)



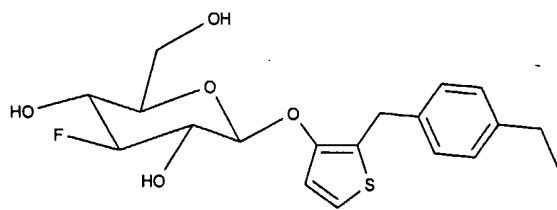
23 (Beispiel 17)



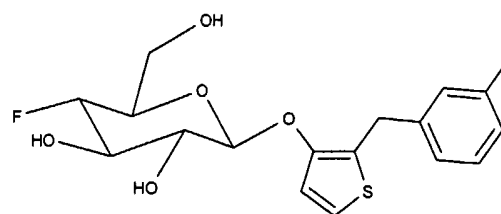
24 (Beispiel 19)



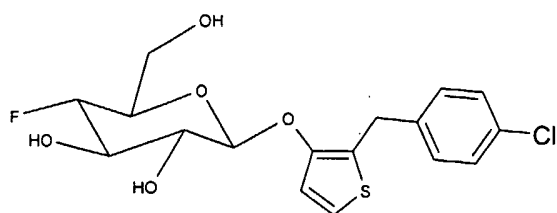
25 (Beispiel 11)



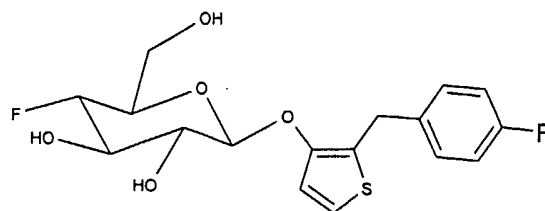
26 (Beispiel 12)



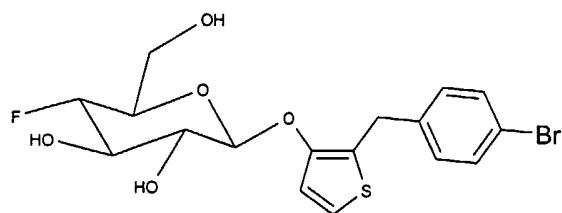
27 (Beispiel 21)



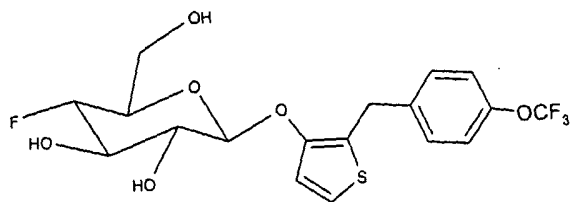
28 (Beispiel 22)



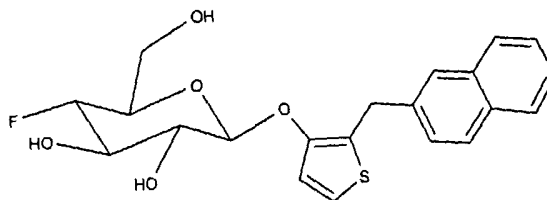
29 (Beispiel 23)



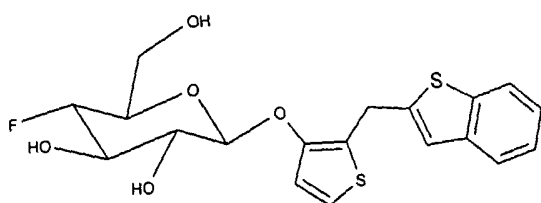
46 (Beispiel 26)



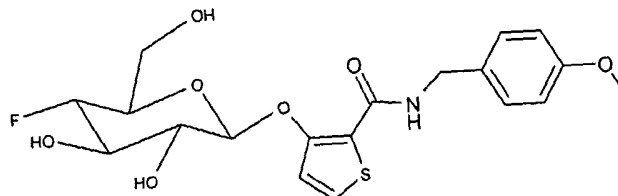
30 (Beispiel 25)



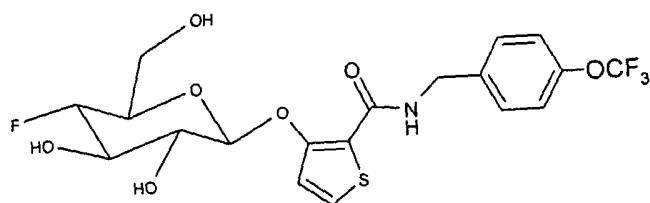
31 (Beispiel 24)



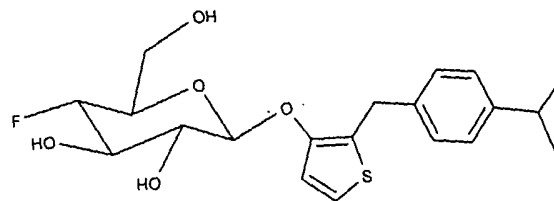
32 (Beispiel 16)



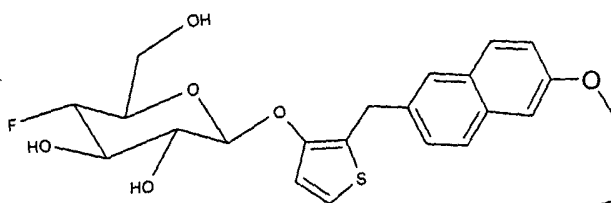
33 (Beispiel 13)



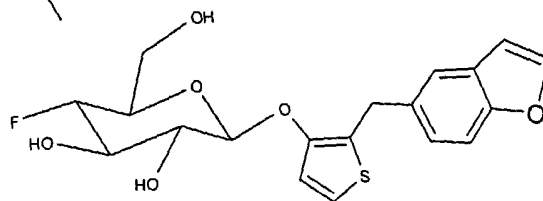
34 (Beispiel 14)



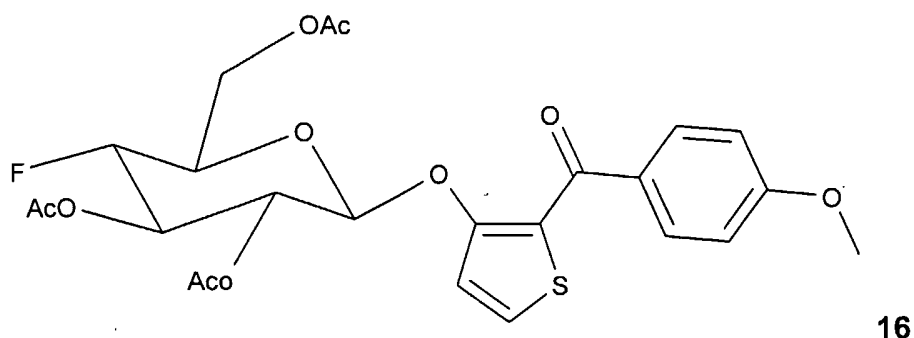
47 (Beispiel 27)



48 (Beispiel 28)



49 (Beispiel 29)

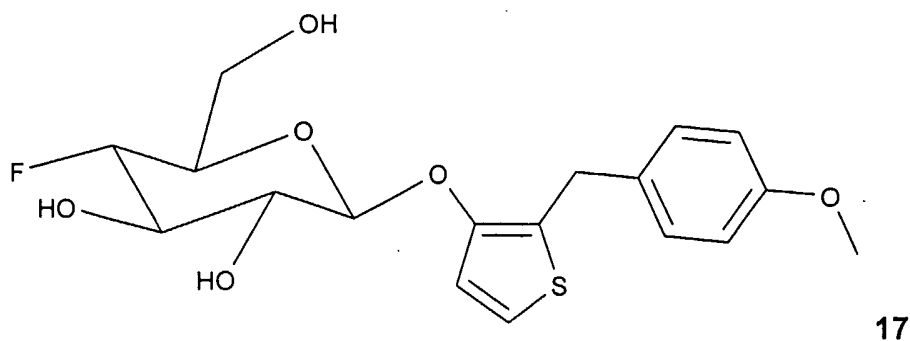
Beispiel 1 (Verbindung 17)

5

400 mg (1.7 mmol) (3-Hydroxy-thiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon (**15**) (DE-Anmeldenummer 10231370.9 (2002/0049)) und 200 mg (0.54 mmol) Bromid **2** werden in 6 ml Metylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung werden nacheinander 160 mg Bu₃BnNCl (PTK = Phasentransferkatalysator), 320 mg K₂CO₃ und 0.4 ml Wasser

10 zugegeben und anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/Heptan = 1/1) getrennt. Man erhält 160 mg (56 %) **16** als farblosen Feststoff. C₂₄H₂₅FO₁₀S (524.52) MS (ESI⁺) 525.12 (M+H⁺).

15

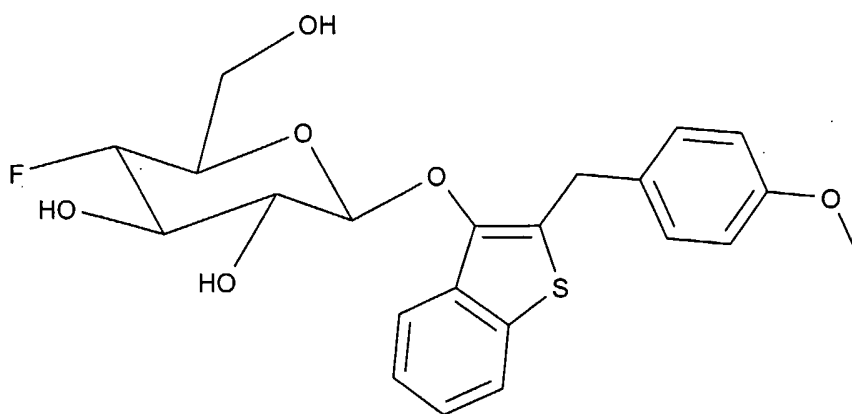


150 mg (0.29 mmol) der Verbindung **16** werden in 4 ml Acetonitril gelöst. Diese Lösung wird im Eisbad gekühlt und dann werden 150 mg NaCNBH₃ und 0.2 ml TMSCl

20 zugegeben. Anschließend wird die Kühlung entfernt und noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und

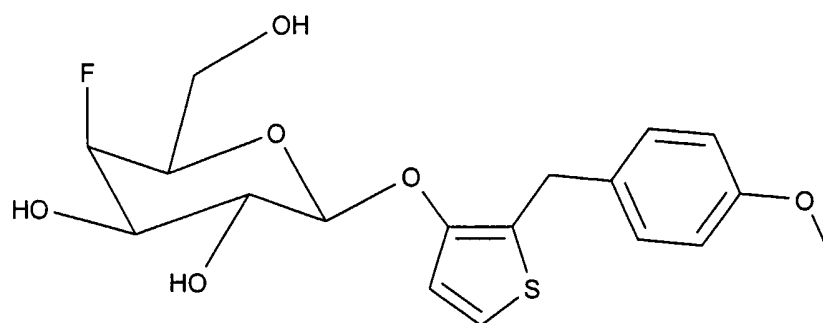
über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und man erhält 150 mg Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wird in 4 ml Methanol aufgenommen und mit 1 ml 1 M NaOMe in MeOH versetzt. Nach einer Stunde wird mit methanolischer HCl neutralisiert, eingeeengt und der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel 5 (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak, 30/5/1) gereinigt. Man erhält 76 mg (69 % über 2 Stufen) **17** als farblosen Feststoff. $C_{18}H_{21}FO_6S$ (384.43) MS (ESI⁺) 403.21 (M + H₂O + H⁺).

10 Beispiel 2 (Verbindung **18**)

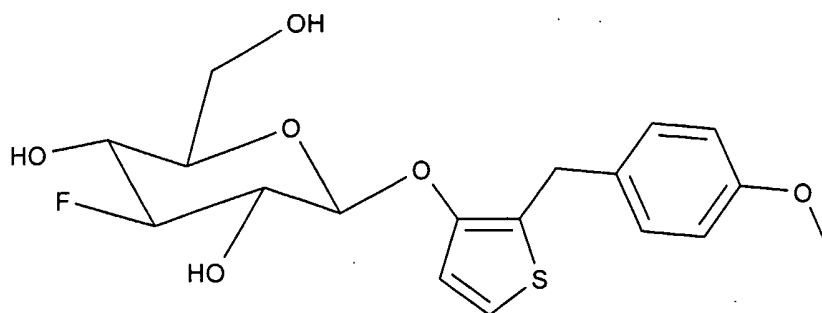
**18**

100 mg (0.47 mmol) (3-Hydroxy-benzothiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon
 15 (Eur. J. Med. Chem. 1985, 20, 187-189) und 300 mg (0.80 mmol) Bromid **2** werden in
 10 ml Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung werden nacheinander 120 mg Bu₃BnNCl
 (PTK = Phasentransferkatalysator) und 1.5 ml 1 N wässrige Natronlauge zugegeben
 und anschließend 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wird mit 20
 20 ml Ethylacetat verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und der
 Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan = 1/1)
 getrennt. Man erhält 135 mg (51 %) hellgelben Feststoff. Dieser wird analog der
 Herstellung von Verbindung **17** mit 100 mg NaCNBH₃ und 0.2 ml TMSCl und dann mit
 NaOMe/MeOH zu Verbindung **18** umgesetzt. Man erhält 46 mg **18**. $C_{22}H_{23}FO_6S$
 (434.49) MS (ESI⁻) 479.18 (M + CHO₂⁻).

5

Beispiel 3 (Verbindung 19)**19**

10 178 mg (3-Hydroxy-thiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon (**15**) und 90 mg Bromid **4** werden analog der Synthese von Beispiel 1 umgesetzt und man erhält 49 mg **19** als farblosen Feststoff. $C_{18}H_{21}FO_6S$ (384.43) MS (ESI⁺) 403.21 (M+H₂O+H⁺).

15 Beispiel 4 (Verbindung 20)**20**

200 mg (3-Hydroxy-thiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon **15** und 100 mg Bromid **6** werden analog der Synthese von Beispiel 1 umgesetzt und man erhält 59 mg **20** als farblosen Feststoff. $C_{18}H_{21}FO_6S$ (384.43) MS (ESI⁺) 403.21 (M+H₂O+H⁺).

5

Die Synthese der Beispiele 11 (Verbindung **25**) und 15 (Verbindung **21**) erfolgt analog der Synthese von Beispiel 1 ausgehend von den entsprechenden Hydroxythiophenen und dem Bromid **2**.

10 Die Synthese der Beispiele 16 (Verbindung **32**), 17 (Verbindung **23**), 18 (Verbindung **22**), 19 (Verbindung **24**), 21 (Verbindung **27**), 22 (Verbindung **28**), 23 (Verbindung **29**), 24 (Verbindung **31**), 25 (Verbindung **30**), 26 (Verbindung **46**), 27 (Verbindung **47**), 28 (Verbindung **48**), und 29 (Verbindung **49**) erfolgt analog der Synthese von Beispiel 1 ausgehend von entsprechenden Hydroxythiophenen und dem Bromid **14**.

15

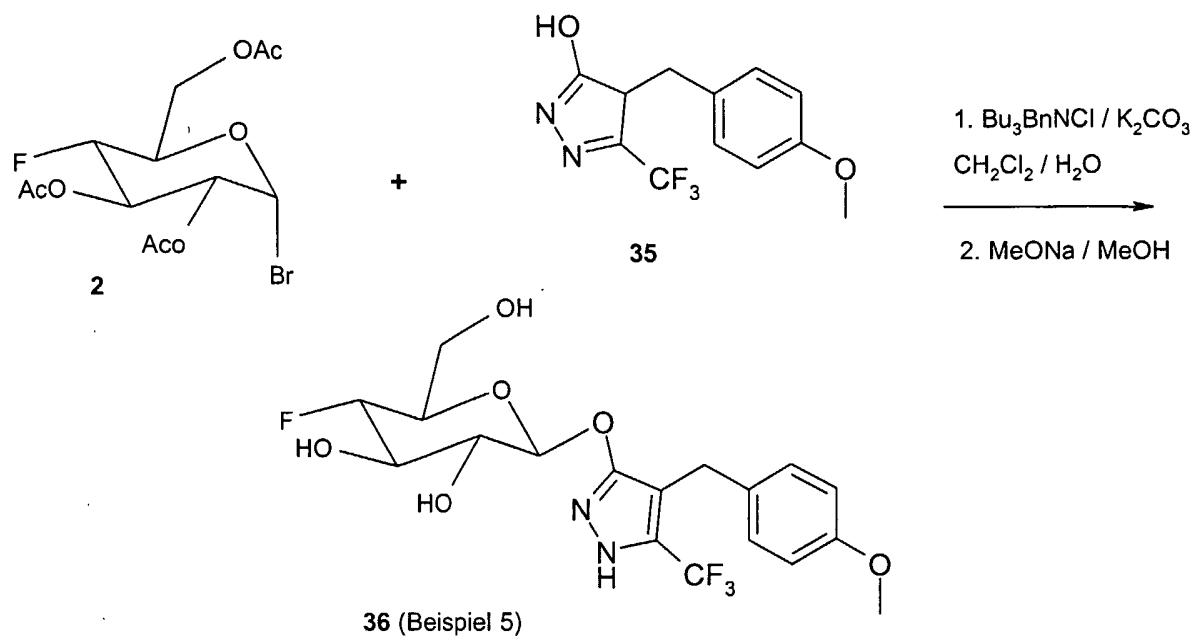
Die Synthese des Beispiels 12 (Verbindung **26**) erfolgt analog der Synthese von Beispiel 4 ausgehend vom entsprechenden Hydroxythiophen und Bromid **6**.

Die Synthese der Beispiele 13 (Verbindung **33**) und 14 (Verbindung **34**) erfolgt analog
20 der Synthese von Verbindung **16** durch Umsetzung der entsprechenden Hydroxythiophene mit dem Bromid **2** und anschließendem Entschützen mit NaOMe/MeOH analog zu Beispiel 1.

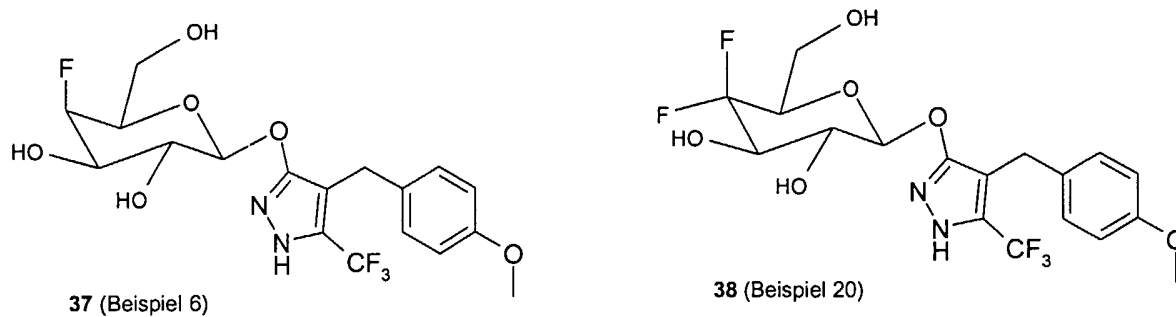
Die Synthese des Beispiels 20 (Verbindung **35**) erfolgt analog der Synthese von
25 Beispiel 1 ausgehend von Hydroxythiophen **15** und dem Bromid **10**.

30

Reaktions-Schema B: Synthese von Beispiel 5

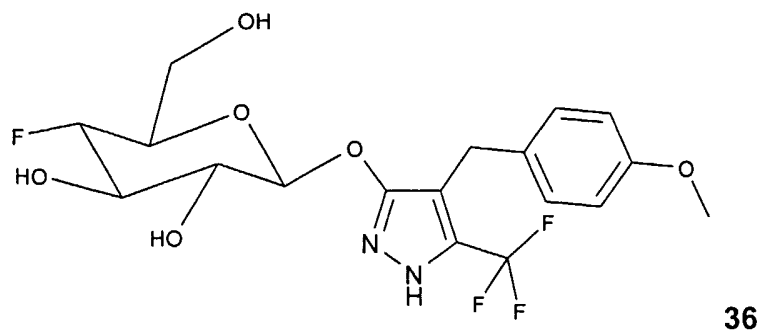


5 Weitere Beispiel-Verbindungen:



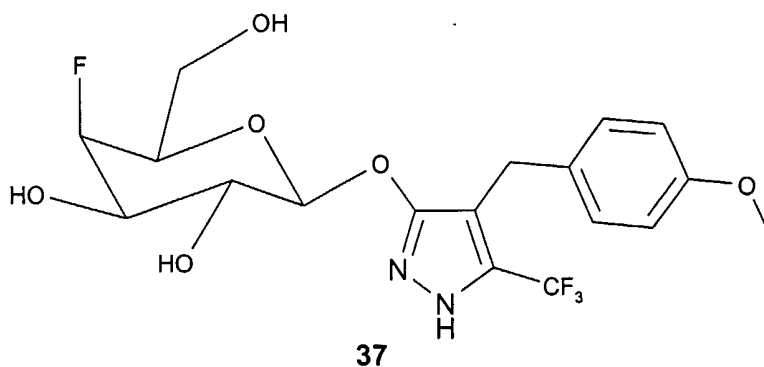
Beispiel 5 (Verbindung 36)

10



200 mg 4-(4-Methoxy-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-ol (**35**) (J. Med. Chem. 1996, 39, 3920-3928) werden analog der Synthese von Beispiel 1 mit 100 mg des Bromids **2** glykosiliert und dann analog Beispiel 1 mit NaOMe/MeOH entschützt. Man erhält 49 mg der Verbindung **36** als farblosen Feststoff. $C_{18}H_{20}F_4N_2O_6$ (436.36) MS (ESI⁺) 437.21 (M + H⁺).

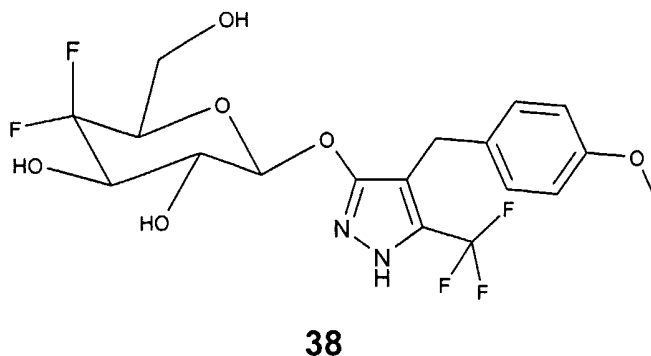
Beispiel 6 (Verbindung **37**)



10

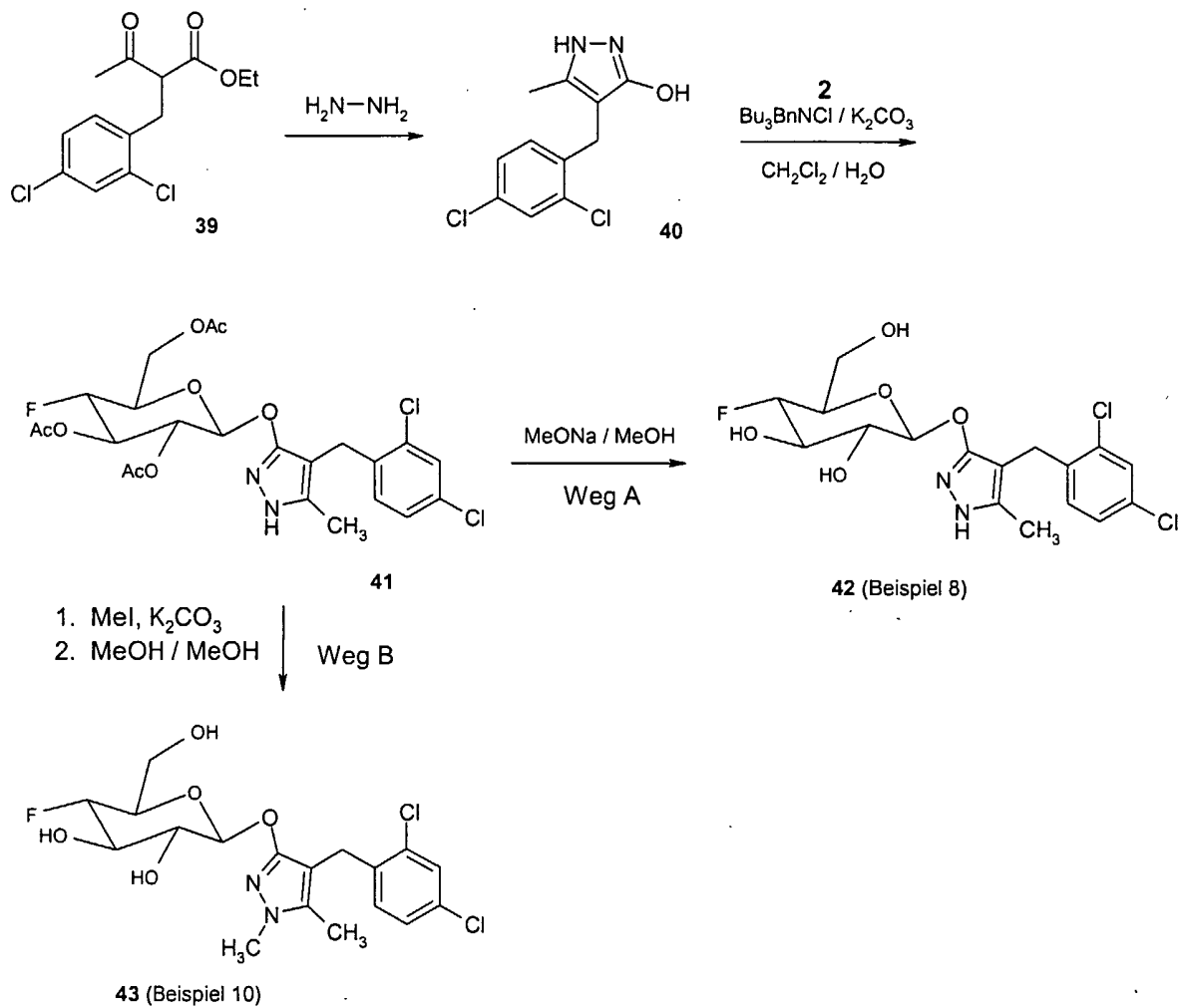
200 mg 4-(4-Methoxy-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-ol (**35**) und 100 mg Bromid **4** werden analog der Synthese von Beispiel 1 glykosiliert und dann analog Beispiel 1 mit NaOMe/MeOH entschützt. Man erhält 89 mg der Verbindung **37** als farblosen Feststoff. $C_{18}H_{20}F_4N_2O_6$ (436.36) MS (ESI⁺) 437.21 (M + H⁺).

Beispiel 20 (Verbindung **38**)

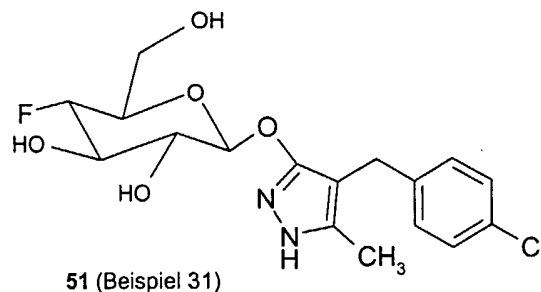
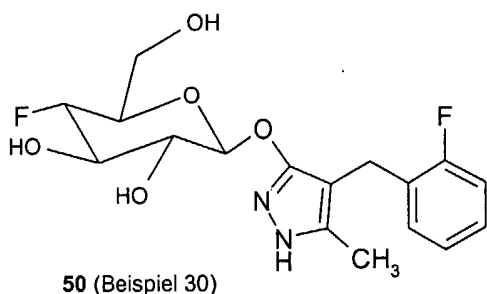
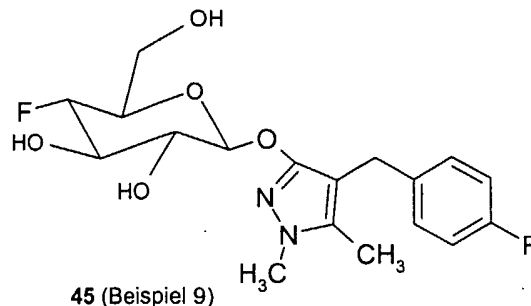
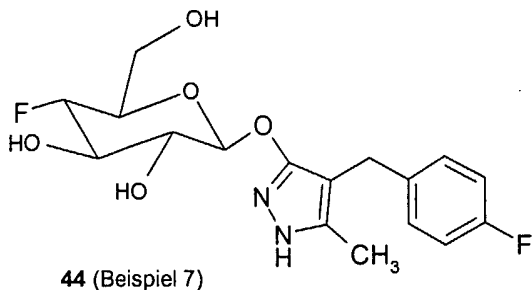


110 mg 4-(4-Methoxy-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-ol (**35**) und 60 mg Bromid **10** werden analog der Synthese von Beispiel 1 glykosiliert und dann analog Beispiel 1 mit NaOMe/MeOH entschützt. Man erhält 49 mg der Verbindung **38** als farblosen Feststoff. $C_{18}H_{19}F_5N_2O_6$ (454.35) MS (ESI⁺) 455.22 (M + H⁺).

Reaktions-Schema C: Synthese von Beispiel 8 und Beispiel 10

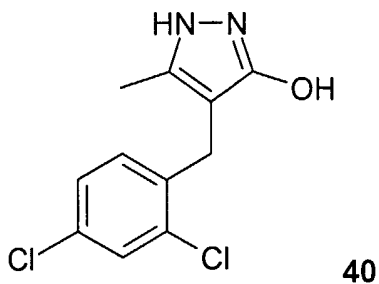


Weitere Beispiel-Verbindungen:



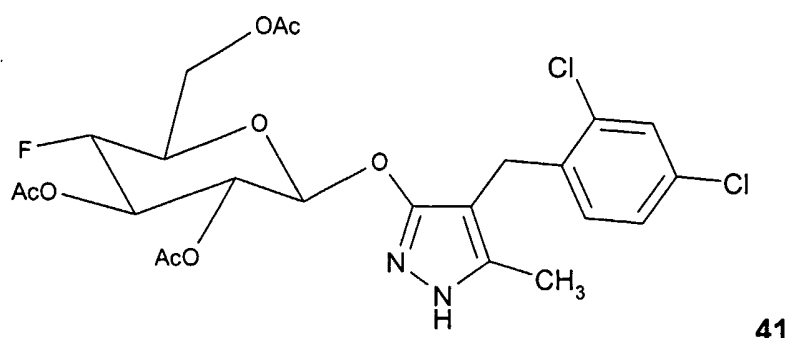
5

Beispiel 8 (Verbindung 42)



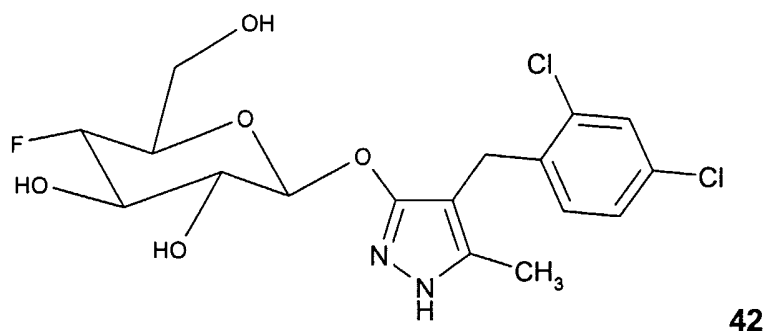
10 500 mg (1,73 mmol) 2-(2,4-Dichlorobenzyl)-3-oxobuttersäureethylester (**39**) (Bionet) werden mit 0,21 ml Hydrazinhydrat 51%ig (3,46 mmol) in 15 ml Toluol für 1,5 h am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Erkalten wird der Feststoff abgesaugt und mit Toluol und Ether nachgewaschen. Man erhält 400 mg (90%) der Verbindung **40** als weißen voluminösen Niederschlag. $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O$ (257,12) MS (ESI): 257 ($M+H^+$).

15



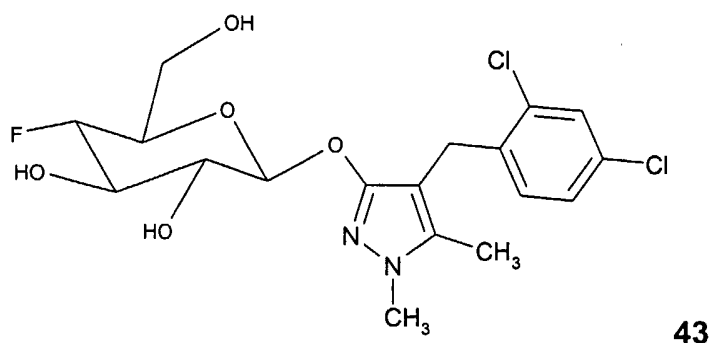
270 mg (1,05 mmol) 4-(2,4-Dichlor-benzyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-ol (**40**) wurden in 25 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0,7 ml Wasser, 1,2 g (8,68 mmol) Kaliumcarbonat, 84 mg (0,31 mmol) Benzyltriethylammoniumbromid und 428 mg (1,15 mmol) Bromid **2** versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Methylenchlorid verdünnt und je einmal mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel gereinigt. Man erhält 122 mg (21%) der Verbindung **41** als einen weißen Feststoff.

10 $C_{23}H_{25}Cl_2FN_2O_8$ (547,37) MS (ESI): 547 ($M+H^+$).



15 70 mg (0,1278 mmol) der Verbindung **41** werden entsprechend des Wegs A in 2 ml Methanol gelöst und mit 1,02 ml (0,511 mmol) Natriummethanolatlösung (0,5 M) in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 5 Min. werden 27,6 mg (0,516 mmol) Ammonchlorid und 2,0 g SiO_2 zugegeben. Die Lösung wird eingeeengt und das Produkt wird über Kieselgel filtriert und erst mit EtOAc und anschließend mit EtOAc/Methanol 20:1 nachgewaschen. Man erhält 50 mg (90%) der Verbindung **42** als farblosen Feststoff.

20 $C_{17}H_{19}Cl_2FN_2O_5$ (421,26) MS (ESI): 420 ($M+H^+$).

Beispiel 10 (Verbindung 43)

5 50 mg der Verbindung **41** werden entsprechend des Wegs B in 2,0 ml DMF gelöst und bei Raumtemperatur mit 50 mg K_2CO_3 und 57 μ l Methyljodid versetzt. Nach 14 Tagen werden 30 ml EtOAc zugegeben und die organische Phase wird zweimal mit je 20 ml H_2O gewaschen und eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EtOAc/Heptan = 3:1) gereinigt und analog zur Darstellung von Verbindung **42** mit

10 NaOMe / MeOH umgesetzt. Man erhält 9,1 mg der Verbindung **43** als farbloses Wachs. $C_{18}H_{21}Cl_2FN_2O_5$ (435,24) MS (ESI): 434 ($M+H^+$).

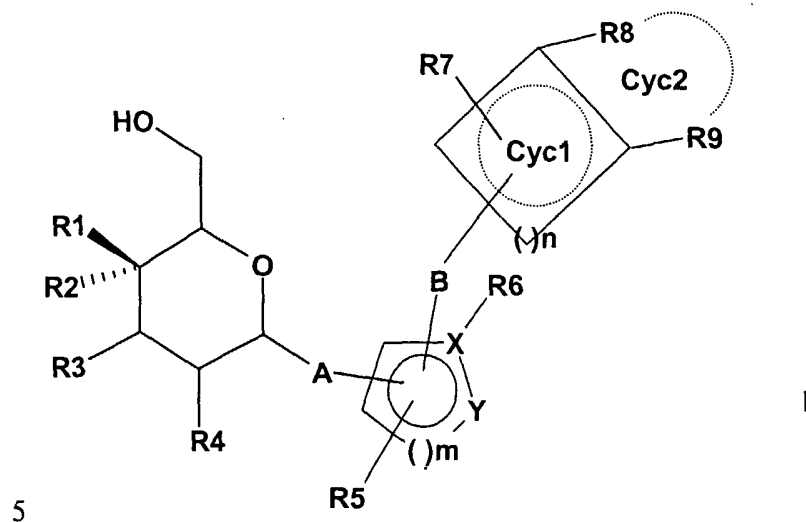
Die Synthese der Beispiele 7 (Verbindung **44**), 30 (Verbindung **50**) und 31 (Verbindung **51**) erfolgt analog der beschriebenen Synthese des Beispiels 8 (Verbindung **42**)

15 ausgehend von den entsprechenden β -Ketoestern.

Die Synthese des Beispiels 9 (Verbindung **45**) erfolgt analog der beschriebenen Synthese des Beispiels 10 (Verbindung **43**) ausgehend vom entsprechenden β -Ketoester.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

10

R1 und R2 unabhängig voneinander F, H oder einer der Reste R1 oder R2 OH;

R3 OH oder F, wobei mindestens einer der Reste R1, R2, R3 F sein muss;

15 R4 OH;

A O, NH, CH₂, S oder eine Bindung;

X C, O, S oder N, wobei im Falle Y = O oder S, X = C sein muss;

20

Y N, O oder S;

m eine Zahl 1 oder 2;

- R5 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-alkyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carboxyl, wobei in den Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- oder Alkinylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_o-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_o-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂; oder im Falle Y = S R5 und R6 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl;
- 20 R6 gegebenenfalls H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, oder Phenyl, dass gegebenenfalls durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- B (C₀-C₁₅)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkandiyl-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;
- n eine Zahl von 0 bis 4;
- 30 Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O, N oder S ersetzt sein kann;

- R7, R8, R9 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- oder Alkynylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_o-Phenyl, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_o-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- oder
- R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

30

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten

- R1 und R2 unabhängig voneinander F oder H und einer der Reste R1 oder R2 = OH, wobei einer der Reste R1 oder R2 F sein muss;
- R3 OH;
- 5 R4 OH;
- A O oder NH;
- 10 X C, O oder N, wobei im Falle Y = S, X = C sein muss;
- Y S oder N;
- m eine Zahl 1 oder 2;
- 15 R5 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-alkyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkylcarboxyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl- oder Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; oder im Falle Y = S R5 und R6 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl;
- 20 R6 gegebenenfalls H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- B (C₀-C₁₅)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkandiyl-
 30 Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

- n eine Zahl von 0 bis 4;
- Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter
5 Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;
- R7, R8, R9 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl,
CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-
C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-
10 Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-
Alkyl, wobei in den Alkyl- bzw. Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle
Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
oder
- R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen,
15 gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc2, wobei 1
oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können
und Cyc2 gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-
Alkynyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder
durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-
20 C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann.
3. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, worin die Zucker-
Reste beta(β)-verknüpft sind und die Stereochemie in 2-, 3- und 5-Position des
25 Zuckerrestes D-gluco-konfiguriert ist.
4. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin
- 30 R1 und R2 unabhängig voneinander F, H oder einer der Reste R1 oder R2 = OH,
wobei mindestens einer der Reste R1 oder R2 F sein muss;

- R3 OH;
- R4 OH;
- 5 A O;
- X C, O oder N, wobei im Falle Y = S, X = C sein muss;
- Y S oder N;
- 10 m eine Zahl 1;
- R5 Wasserstoff,; (C₁-C₅)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, HO-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃ (C₁-C₄)-Alkyl-CF₂-,
15 Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkylcarboxyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkinyl, COO(C₁-C₄)-Alkyl;
oder
im Falle Y = S R5 und R6 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl;
- 20 R6 gegebenenfalls H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- 25 B (C₁-C₄)-Alkandiyl, wobei eine CH₂-Gruppe auch ersetzt sein kann durch -(C=O)-, -CH(OH)-, -CO-NH-, -CHF-, -CF₂-, -O-;
- n eine Zahl 2 oder 3;
- 30 Cyc1 ein ungesättigter 5 bis 6 gliedriger Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;

- R7, R8, R9 Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, S-(C₁-C₄)-Alkyl, SCF₃, F, Cl, Br, J, OCF₃, OCH₂CF₃, OH, HO-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-alkyl, oder
- 5
- R8 und R9 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -CH=CH-CH=CH-, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist, oder -O-(CH₂)_p-O-, mit p = 1 oder 2 und
- 10
- R7 Wasserstoff bedeuten.
5. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin
- 15
- R1, R2 H oder F, wobei einer der Reste R1, R2 F sein muss;
- R3 OH;
- 20 R4 OH;
- A O;
- X C und Y = S, oder
- 25 X O und Y = N, oder
- X N und Y = N;
- m eine Zahl 1;
- 30
- R5 Wasserstoff, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, oder im Falle Y = S R5 und R6 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl;

- R6 gegebenfalls H, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl;
- B -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, -CO-NH-CH₂- oder -CO-CH₂-CH₂;
- 5 n eine Zahl 2 oder 3;
- Cyc1 ungesättigter 5 bis 6-gliedriger Ring, wobei 1 C-Atom durch S ersetzt sein kann;
- 10 R7,R8,R9 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, S-(C₁-C₄)-Alkyl, SCF₃, F, Cl, Br, J, OCF₃ oder
- R8 und R9 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH=CH-CH=CH-, das gegebenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist, und
- 15 R7 Wasserstoff bedeuten.
6. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin
- 20 R1,R2 H oder F, wobei einer der Reste R1 oder R2 F bedeutet;
- R3 OH;
- R4 OH;
- 25 A O;
- X C und Y = S oder
- 30 X N und Y = N;
- m eine Zahl 1;

- R5 Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder CF₃ oder im Falle Y = S R5 und R6
gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl;
- 5 R6 gegebenenfalls H oder (C₁-C₄)-Alkyl ;
- B -CH₂- oder -CO-NH-CH₂-;
- n eine Zahl 2 oder 3;
- 10 Cyc1 Phenyl oder Thiophen;
- R7 Wasserstoff, Methoxy, F, Cl, Br, J, (C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃;
- 15 R8,R9 Wasserstoff oder Cl oder
R8 und R9 zusammen mit den sie tragenden C-Atomen Phenyl, das gegebenenfalls
durch Methoxy substituiert sein kann, oder Furan und
R7 Wasserstoff bedeuten.
- 20
7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 6.
- 25 8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und ein oder mehrere Blutzucker senkende
Wirkstoffe.
- 30 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1
bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2
Diabetes.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

5

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

10

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

15

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger
20 vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13455

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H17/00 C07H17/02 A61K31/70 A61P3/10

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)
IPC 7 C07H

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 213 296 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 12 June 2002 (2002-06-12) cited in the application ---	
A	WO 01 27128 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;SHER PHILIP M (US); WU GANG (US); ELLSWOR) 19 April 2001 (2001-04-19) ---	
A	EP 0 850 948 A (TANABE SEIYAKU CO) 1 July 1998 (1998-07-01) -----	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

29 March 2004

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bardili, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/13455

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1213296	A	12-06-2002	AU 6727500 A	26-03-2001
			BG 106451 A	30-09-2002
			BR 0013667 A	11-06-2002
			CA 2382480 A1	08-03-2001
			EP 1213296 A1	12-06-2002
			HU 0203190 A2	28-01-2003
			NO 20020968 A	26-04-2002
			NZ 517439 A	28-03-2003
			SK 2872002 A3	09-01-2003
			CN 1377363 T	30-10-2002
			CZ 20020665 A3	12-06-2002
			WO 0116147 A1	08-03-2001
			TR 200201082 T2	22-07-2002
			ZA 200201991 A	11-03-2003
WO 0127128	A	19-04-2001	AU 7848300 A	23-04-2001
			BR 0014722 A	25-02-2003
			CA 2388818 A1	19-04-2001
			CN 1407990 T	02-04-2003
			CZ 20021285 A3	12-02-2003
			EP 1224195 A1	24-07-2002
			HU 0300393 A2	28-06-2003
			JP 2003511458 T	25-03-2003
			NO 20021721 A	10-06-2002
			TR 200200986 T2	22-07-2002
			WO 0127128 A1	19-04-2001
			US 2002137903 A1	26-09-2002
US 6414126 B1	02-07-2002			
ZA 200202604 A	03-07-2003			
EP 0850948	A	01-07-1998	AT 216704 T	15-05-2002
			AU 719726 B2	18-05-2000
			AU 4841697 A	02-07-1998
			BG 63546 B1	30-04-2002
			BG 102148 A	30-09-1998
			BR 9706471 A	18-05-1999
			CA 2225439 A1	26-06-1998
			CN 1190097 A , B	12-08-1998
			DE 69712172 D1	29-05-2002
			DE 69712172 T2	31-10-2002
			DK 850948 T3	29-07-2002
			EP 0850948 A1	01-07-1998
			ES 2176600 T3	01-12-2002
			HK 1014960 A1	06-12-2002
			HU 9702534 A2	28-07-1998
			ID 19290 A	02-07-1998
			IL 122666 A	01-06-2000
			JP 3055135 B2	26-06-2000
			JP 10237089 A	08-09-1998
			NO 976072 A	29-06-1998
			PT 850948 T	30-08-2002
			RU 2156247 C2	20-09-2000
			TW 406086 B	21-09-2000
US 6048842 A	11-04-2000			
ZA 9711560 A	24-06-1998			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/13455

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07H17/00 C07H17/02 A61K31/70 A61P3/10

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

B. RECHERCHIERTER GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07H

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 213 296 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 12. Juni 2002 (2002-06-12) in der Anmeldung erwähnt	
A	WO 01 27128 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;SHER PHILIP M (US); WU GANG (US); ELLSWOR) 19. April 2001 (2001-04-19)	
A	EP 0 850 948 A (TANABE SEIYAKU CO) 1. Juli 1998 (1998-07-01)	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bardili, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Patentsymbol

PCT/EP 03/13455

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1213296	A	12-06-2002	AU 6727500 A	26-03-2001
			BG 106451 A	30-09-2002
			BR 0013667 A	11-06-2002
			CA 2382480 A1	08-03-2001
			EP 1213296 A1	12-06-2002
			HU 0203190 A2	28-01-2003
			NO 20020968 A	26-04-2002
			NZ 517439 A	28-03-2003
			SK 2872002 A3	09-01-2003
			CN 1377363 T	30-10-2002
			CZ 20020665 A3	12-06-2002
			WO 0116147 A1	08-03-2001
			TR 200201082 T2	22-07-2002
			ZA 200201991 A	11-03-2003

WO 0127128	A	19-04-2001	AU 7848300 A	23-04-2001
			BR 0014722 A	25-02-2003
			CA 2388818 A1	19-04-2001
			CN 1407990 T	02-04-2003
			CZ 20021285 A3	12-02-2003
			EP 1224195 A1	24-07-2002
			HU 0300393 A2	28-06-2003
			JP 2003511458 T	25-03-2003
			NO 20021721 A	10-06-2002
			TR 200200986 T2	22-07-2002
			WO 0127128 A1	19-04-2001
			US 2002137903 A1	26-09-2002
			US 6414126 B1	02-07-2002
			ZA 200202604 A	03-07-2003

EP 0850948	A	01-07-1998	AT 216704 T	15-05-2002
			AU 719726 B2	18-05-2000
			AU 4841697 A	02-07-1998
			BG 63546 B1	30-04-2002
			BG 102148 A	30-09-1998
			BR 9706471 A	18-05-1999
			CA 2225439 A1	26-06-1998
			CN 1190097 A ,B	12-08-1998
			DE 69712172 D1	29-05-2002
			DE 69712172 T2	31-10-2002
			DK 850948 T3	29-07-2002
			EP 0850948 A1	01-07-1998
			ES 2176600 T3	01-12-2002
			HK 1014960 A1	06-12-2002
			HU 9702534 A2	28-07-1998
			ID 19290 A	02-07-1998
			IL 122666 A	01-06-2000
			JP 3055135 B2	26-06-2000
			JP 10237089 A	08-09-1998
			NO 976072 A	29-06-1998
			PT 850948 T	30-08-2002
			RU 2156247 C2	20-09-2000
			TW 406086 B	21-09-2000
US 6048842 A	11-04-2000			
ZA 9711560 A	24-06-1998			