

(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
9. September 2011 (09.09.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/107494 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07H 17/00 (2006.01) C07D 309/10 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01) C07D 407/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
C07H 7/04 (2006.01) C07D 411/04 (2006.01)
C07H 7/06 (2006.01)

VERT, Ralf [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/053063

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. März 2011 (02.03.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10305214.8 3. März 2010 (03.03.2010) EP

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

(72) Erfinder; und

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

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

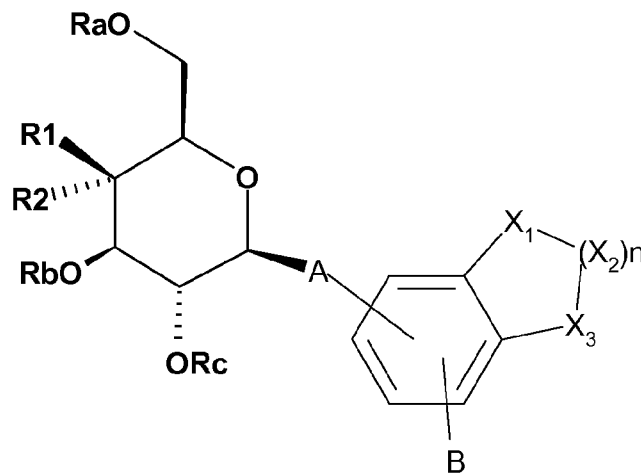
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL AROMATIC GLYCOSIDE DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS, AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung : NEUE AROMATISCHE GLYKOSIDDERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to aromatic glycoside derivatives of the formula (I), in which the groups have the given meanings, to the physiologically acceptable salts thereof, and to methods for the production thereof. The compounds are suitable as antidiabetics, for example.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft aromatische Glykosidderivate 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 2011/107494 A1



— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)*

Veröffentlicht:

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

Beschreibung

Neue aromatische Glykosidderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte aromatische Glykosidderivate, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

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

- Propiophenonglykoside von Tanabe (WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 und EP 850948)
- 2-(Glucopyranosyloxy)-benzylbenzole von Kissei (WO 0244192, WO 0228872, WO 03011880 und WO 0168660)
- Glucopyranosyloxy-pyrazole von Kissei, Bristol-Myers Squibb und Ajinomoto (WO 02068440, WO 02068439, WO 0236602, WO 01016147, WO 02053573, WO 03020737, WO 03090783, WO 04014932, WO 04019958 und WO 04018491)
- O-Glykosidbenzamide von Bristol-Myers Squibb (WO 0174835 und WO 0174834)
- Glucopyranosyloxy-thiophene von Aventis (WO 04007517)
- C-Arylglykoside von Bristol-Myers Squibb (WO 03099836, WO 0127128 und US 2002137903)
- Substituierte C-Arylglykoside von Boehringer Ingelheim (US2006/0074031)
- 4-Fluor-desoxy-glucopyranoside und C-Arylglykoside von Sanofi-Aventis (WO2004/052902, WO2004/052903 und WO2005/121161, WO2009/100936)
- Substituierte C-Arylglykoside von Mitsubishi Tanabe (WO2008/013321) und Merck (WO2009/124638).

Alle bekannten Strukturen enthalten als sehr wichtiges Strukturelement die Glucose sowie eine CH₂-Brücke oder mehrgliedrige Brücke zwischen 2 aromatischen Ringen.

5

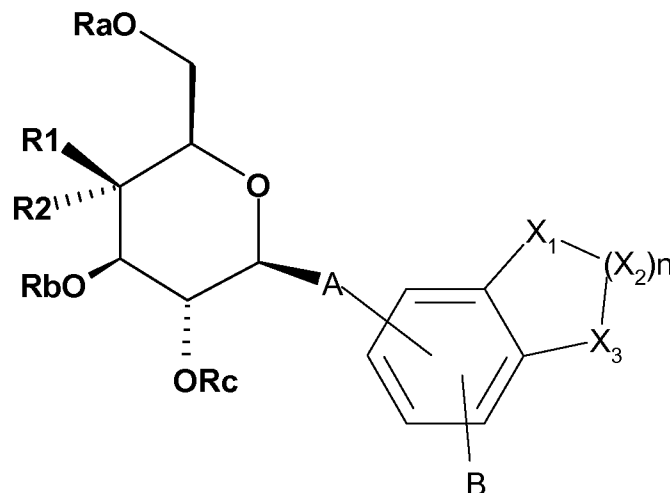
Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2 möglich ist. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, dass die CH₂-Brücke zwischen den Phenylringen zu einem gesättigten Ring geschlossen ist.

10

Besonders Strukturen mit gesättigten heterocyclischen Ringen zeigen eine verbesserte Wirksamkeit, insbesondere eine selektive Wirkung auf SGLT 2. Diese Verbindungen eignen sich daher besonders zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2 und deren Folgeerkrankungen.

15

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

20 worin bedeuten

R1 und R2 F; oder

R1 H und R2 F; oder

R1 F und R2 H, oder

R1 H und R2 OH; oder

R1 OH und R2 H;

Ra, Rb, Rc unabhängig voneinander Wasserstoff, COO(C₁-C₆)-alkyl, COO(C₁-C₆)-alkylen-R12;

5

R12 OH, F, O-(C₁-C₆)-Alkyl, 3-7 gliedriger monocyclischer gesättigter Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-7 gliedrige Ring weitere Substituenten wie OH, F, CF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-alkyl, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl und COOH enthalten kann;

10

A Bindung oder O;

B H, F, Cl, CF₃, CN, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy;

15

X1 CHR₃, CH₂, NH, NR₃, O, S, SO, SO₂;

X2 unabhängig voneinander CHR₃, CH₂, NH, NR₃, O, S, SO, SO₂;

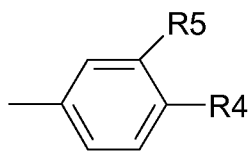
X3 CHR₃, CH₂, NH, NR₃, O, S, SO, SO₂;

mit der Maßgabe, dass genau ein X₁, X₂ oder X₃ CHR₃ oder NR₃ bedeutet; und

20

mit der Maßgabe, dass zwei Elemente NH, NR₃, O, S, SO, SO₂ nicht benachbart sind;

n 0,1, 2, 3, 4;



R3 ;

25

R4, R5 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, 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, O-(C₁-C₆)-Alkyl, HO-(C₁-C₆)-Alkylen, (C₁-C₆)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in

den Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl bzw. O-Alkylresten 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, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂;

5

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze;

mit der Maßgabe, dass wenn R₁ = H und R₂ = OH X₁, (X₂)_n und X₃ nicht -CH(R₃)-CH₂-CH₂-, -CH(R₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(R₃)-CH₂- oder -CH(R₃)-CH₂-O- bilden.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

B H, F, Cl, CF₃, CN, Methyl

bedeutet.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

n 1 oder 2 ist.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

Ra Wasserstoff, COO(C₁-C₆)-alkyl, COO(C₁-C₆)-alkylen-R12;

Rb, Rc Wasserstoff,

25

bedeuten.

Eine Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

R₁ H und R₂ OH; oder

30

R₁ OH und R₂ H;

bedeuten.

Eine andere Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 und R2 F; oder
 R1 H und R2 F; oder
 R1 F und R2 H;

5 bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

Ra Wasserstoff, COO(C₁-C₆)-alkyl, COO(C₁-C₆)-alkylen-R12;

10 Rb, Rc Wasserstoff,

R12 3-6 gliedriger monocyclischer gesättigter Ring, der ein oder zwei Sauerstoffatome enthalten kann und der 3-6 gliedrige Ring weitere Substituenten wie OH, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, enthalten kann;

15 bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

Ra Wasserstoff, COO(C₁-C₆)-alkyl;

20 Rb, Rc Wasserstoff,

bedeuten.

Bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I

worin

25 -X₁-(X₂)_n-X₃- ausgewählt ist aus der Gruppe

-CH(R3)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(R3)-CH₂-CH₂-, -CH(R3)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(R3)-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R3)-, -CH₂-CH₂-CH(R3)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(R3)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R3)-, -O-CH₂-CH₂-CH(R3)-, -CH(R3)-CH₂-CH₂-O-, -CH(R3)-CH₂-O-, -CH(R3)-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH(R3)-CH₂-S-, -CH(R3)-O-CH₂-O-, -CH(R3)-O-CH₂-S-, -CH(R3)-S-CH₂-O-, -CH(R3)-O-CH₂-CH₂-S-, -CH(R3)-S-CH₂-CH₂-S-, -CH(R3)-O-CH₂-, -CH(R3)-S-CH₂-, -CH(R3)-SO₂-CH₂-, -O-C(CH₃)₂-O-CH(R3)-, -N(R3)-CH₂-CH₂-S-, -CH(R3)-CH₂-S-, -CH₂-CH(R3)-S-, -CH(R3)-CH₂-SO₂-, -CH(R3)-CH₂-SO-.

30

Besonders bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I

worin

$-X_1-(X_2)_n-X_3-$ ausgewählt ist aus der Gruppe

- 5 $-CH(R_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(R_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_3)-$, $-CH_2-CH_2-$
 $CH(R_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_3)-$, $-O-CH_2-CH_2-CH(R_3)-$,
 $-CH(R_3)-CH_2-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH(R_3)-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-O-$
 $-CH(R_3)-O-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-$
 CH_2-S- , $-CH(R_3)-O-CH_2-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-$, $-CH(R_3)-SO_2-CH_2-$, $-O-C(CH_3)_2-O-CH(R_3)-$
10 $-N(R_3)-CH_2-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-CH_2-S-$, $-CH_2-CH(R_3)-S-$, $-CH(R_3)-CH_2-SO_2-$, $-CH(R_3)-$
 CH_2-SO- .

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I

worin

- 15 $-X_1-(X_2)_n-X_3-$ ausgewählt ist aus der Gruppe

$-CH(R_3)-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH(R_3)-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-S-$,
 $-CH(R_3)-S-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-$,
 $-CH(R_3)-S-CH_2-$, $-CH(R_3)-SO_2-CH_2-$, $-O-C(CH_3)_2-O-CH(R_3)-$, $-N(R_3)-CH_2-CH_2-S-$,
 $-CH(R_3)-CH_2-S-$, $-CH_2-CH(R_3)-S-$, $-CH(R_3)-CH_2-SO_2-$, $-CH(R_3)-CH_2-SO-$.

20

Insbesondere besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I

worin

$-X_1-(X_2)_n-X_3-$ ausgewählt ist aus der Gruppe

$-CH(R_3)-O-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-CH_2-S-$.

25

Insbesondere ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I

worin

$-X_1-(X_2)_n-X_3-$ $-CH(R_3)-CH_2-S-$ bedeutet.

30

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I, in denen das Element $-CH(R_3)-$ in S-Konfiguration vorliegt.

Eine andere besonders bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der Formeln II, III und IV, in denen das Element –CH(R₃)– in S-Konfiguration vorliegt.

- 5 Bevorzugt sind die auch die Verbindungen der Formel I, worin
- R₄, R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, OH, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, HO-(C₁-C₆)-Alkylen, (C₁-C₆)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl bzw. O-Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 10 S-(C₁-C₆)-Alkyl;

Besonders bevorzugt sind die auch die Verbindungen der Formel I, worin

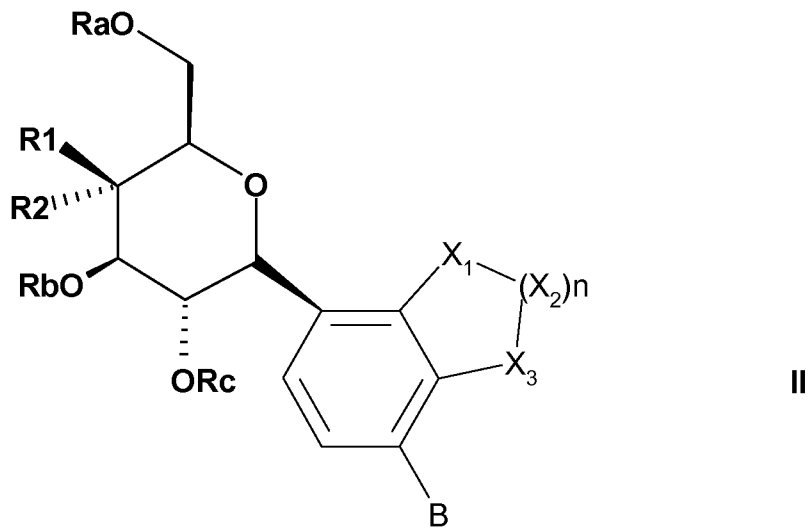
- R₄ F, Cl, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 15
- R₅ Wasserstoff;
- bedeuten.

- 20 Ganz besonders bevorzugt sind die auch die Verbindungen der Formel I, worin
- R₄ (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

- R₅ Wasserstoff;
- bedeuten.

25

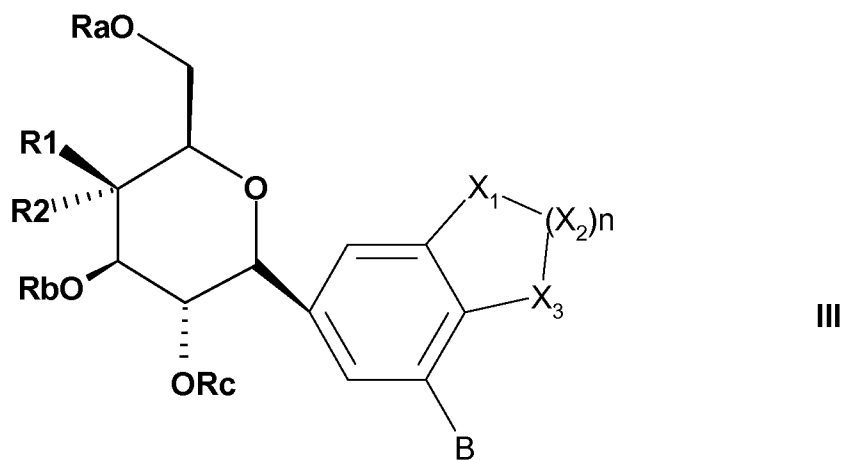
Eine Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der Formel II



Wobei R1, R2, Ra, Rb, Rc, B, X1, X2, X3 und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

5

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der Formel III

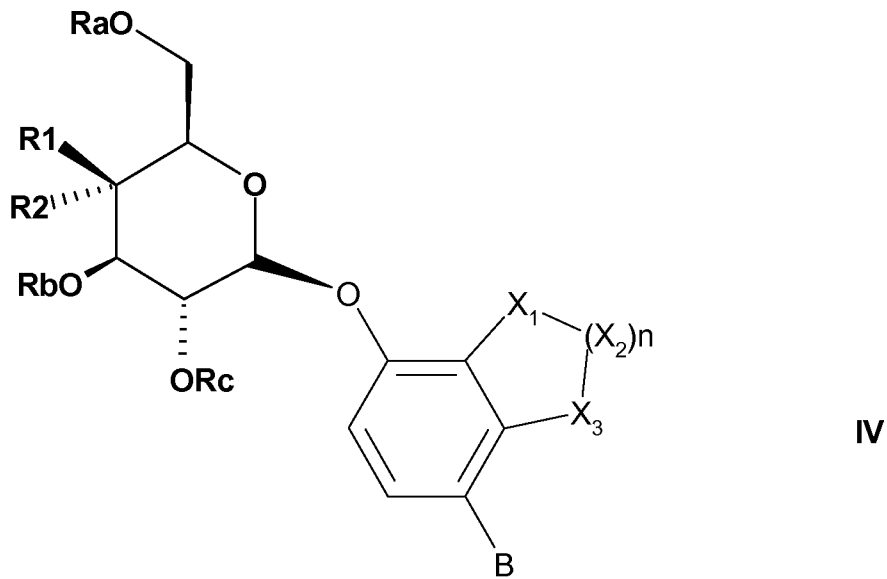


10

Wobei R1, R2, Ra, Rb, Rc, B, X1, X2, X3 und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der Formel IV

15



Wobei R1, R2, Ra, Rb, Rc, B, X1, X2, X3 und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

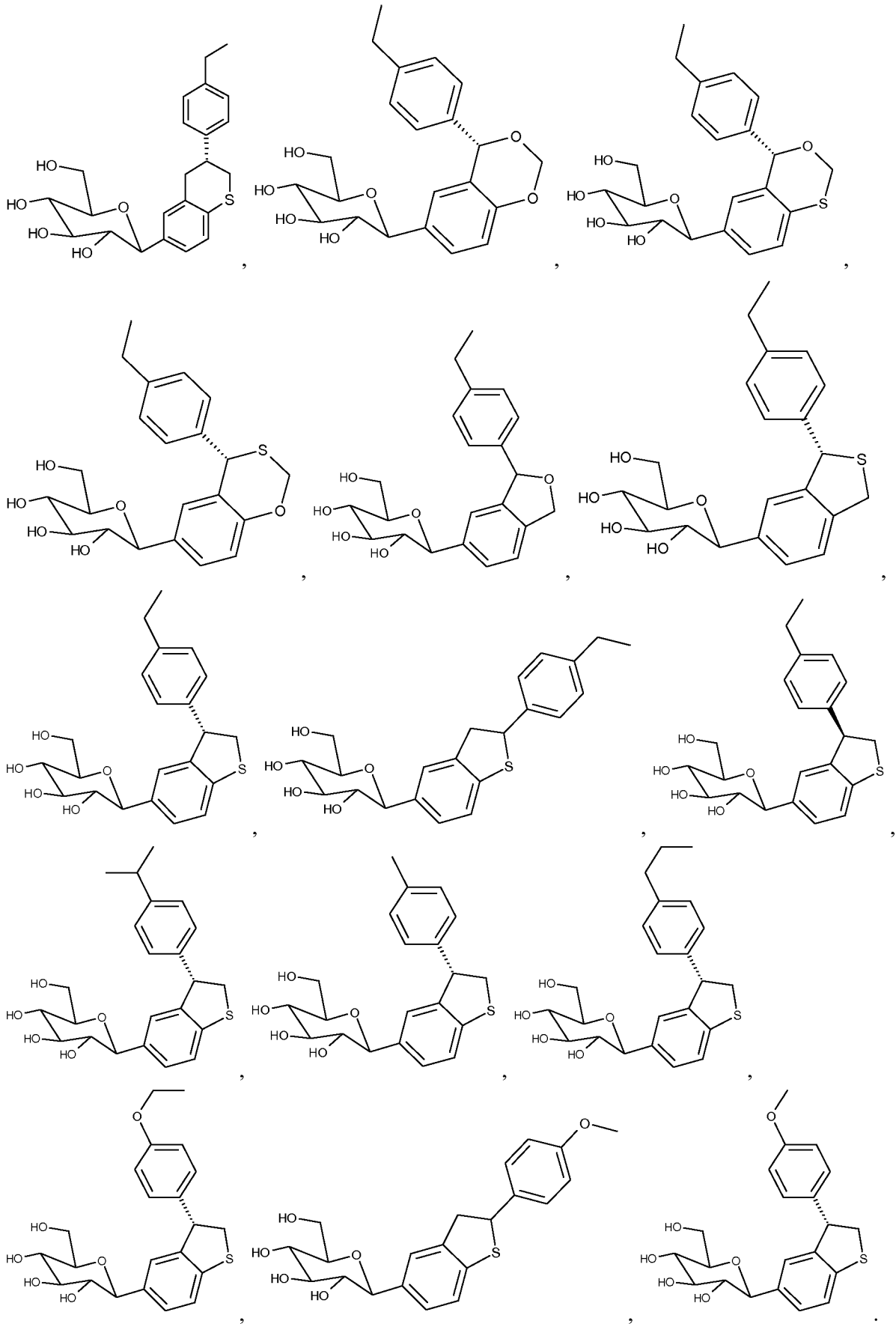
5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist
B H.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel III ist

10 B H.

Eine Gruppe ausgewählt bevorzugter Verbindungen sind:



Die Alkylreste in den Substituenten R3, R4, R5, R6 und R7 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Unter Halogen werden F, Cl, Br, J, bevorzugt F und Cl verstanden.

5

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Tautomere, Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon. Die vorliegende Erfindung umfasst alle diese isomeren und ggf. tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I. Diese isomeren
10 Formen können, wenn auch (zum Teil) nicht expressis verbis beschrieben, nach bekannten Methoden erhalten werden.

15

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für
15 medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-,
20 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) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-
25 propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

30

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

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes 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
5 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der 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
10 erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht. Bevorzugt sind Carbonate an der 6-Position des Zuckers (siehe WO 0280936 und WO 0244192), besonders bevorzugt Methyl-, und Ethylcarbonat.

15 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.

20 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 funktionelle Derivate wie hierin beschrieben.

25 **Verwendung**

Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibierung des SGLT 2 (sodium dependent glucose transporter 2).

30 SGLT2 ist verantwortlich für die Rückresorption von D-Glucose aus dem glomerulären Filtrat der Niere (E. M. Wright et al., Am. J. Physiol. 2001, 263: F459-F465.).

Eine Inhibierung der tubulären Rückresorption von Glucose trägt zur Senkung der Blutglucose-Konzentration bei. Somit sind Inhibitoren von SGLT2 zur Behandlung, Kontrolle und Prophylaxe von metabolischen Erkrankungen, insbesondere von Diabetes mellitus, geeignet.

5

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

10

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 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
20

Galenik

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im 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. 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

25
30

jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

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

Geeignete pharmazeutische Zubereitungen 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

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

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

20 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
25 bringt.

Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer
30 oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit häufig assoziierte Erkrankungen haben. Solche Medikamente sind zum Beispiel

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,
3. Antiatherosklerotische Medikamente,
4. Antiadiposita,
- 5 5. Antiinflammatorische Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. Antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie
- 10 10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

20 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 1 genannt sind; alle Diuretika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 36 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit der
25 erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Erfolgt die Gabe der Wirkstoffe
30 durch getrennte Verabreichung der Wirkstoffe, so kann diese gleichzeitig oder nacheinander erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in

USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2006, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus[®] (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964 oder Levemir[®] (insulin detemir), Humalog^(R) (Insulin Lispro), Humulin^(R), VIAject[™], SuliXen^(R), VIAject[™] oder solche, wie sie in
5 WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera[®], Nasulin[™], oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-lyn[™] (Generex Biotechnology) oder Technosphere^(R) Insulin (MannKind) oder Cobalamin[™] orales Insulin oder ORMD-
10 0801 oder Insuline oder Insulinvorstufen (insulin precursors), wie sie in WO2007128815, WO2007128817, WO2008034881, WO2008049711, WO2008145721, WO2009034117, WO2009060071, WO2009133099 beschrieben sind oder Insuline, die transdermal verabreicht werden können; daneben sind auch umfasst solche Insulinderivate, die durch einen bifunktionellen Linker an
15 Albumin gebunden sind wie sie z.B. in WO2009121884 beschrieben sind;

GLP-1-Derivate und GLP-1 Agonisten wie z.B. Exenatide oder spezielle Zubereitungen davon, wie sie z.B. in WO2008061355, WO2009080024, WO2009080032 beschrieben sind, Liraglutide, Taspoglutide (R-1583), Albiglutide, Lixisenatide oder diejenigen die in
20 WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), inhalierbares GLP-1 (MKC-253 der Firma MannKind), AVE-0010, BIM-51077 (R-1583, ITM-077), PC-DAC:Exendin-4 (ein Exendin-4 Analogon, welches kovalent an rekombinantes menschliches Albumin gebunden ist), biotinyliertes Exendin (WO2009107900), eine
25 spezielle Formulierung von Exendin-4 wie sie in US2009238879 beschrieben ist, CVX-73, CVX-98 und CVx-96 (GLP-1 Analoga, welche kovalent an einen monoklonalen Antikörper gebunden sind, der spezifische Bindungsstellen für das GLP-1 Peptid aufweist), CNTO-736 (ein GLP-1 Analogon, welches an eine Domäne gebunden ist, welche den Fc-Teil eines Antikörpers beinhaltet), PGC-GLP-1 (GLP-1 gebunden an
30 einen Nanocarrier), Agonisten oder Modulatoren wie sie z.B. bei D. Chen et al., Proc.

Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943 beschrieben sind, solche wie sie in WO2006124529, WO2007124461, WO2008062457, WO2008082274, WO2008101017, WO2008081418, WO2008112939, WO2008112941, WO2008113601, WO2008116294, WO2008116648, WO2008119238, 5 WO2008148839, US2008299096, WO2008152403, WO2009030738, WO2009030771, WO2009030774, WO2009035540, WO2009058734, WO2009111700, WO2009125424, WO2009129696, WO2009149148 beschrieben sind, Peptide wie z.B. Obinipitide (TM-30338), Amylinrezeptor Agonisten, wie sie z.B. in WO2007104789, WO2009034119 beschrieben sind, Analoga des humanen GLP-1, 10 wie sie in WO2007120899, WO2008022015, WO2008056726 beschrieben sind, chimäre pegylierte Peptide, die sowohl GLP-1- wie auch Glucagonreste enthalten und wie sie z.B. in WO2008101017 beschrieben sind, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Weiterhin umfassen Antidiabetika poly- oder monoklonale Antikörper, welche z.B. 15 gegen Interleukin-1-beta (IL-1 β), wie z.B. XOMA-052, gerichtet sind.

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

Antidiabetika umfassen auch Agonisten des Glukose-abhängigen insulinotropen 20 Polypeptids (GIP) Rezeptors wie sie z.B. in WO2006121860 beschrieben sind.

Antidiabetika umfassen auch das Glukose-abhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) wie auch analoge Verbindungen wie sie z.B. in WO2008021560 beschrieben sind.

Weiterhin eingeschlossen sind Analoga und Derivate des humanen pankreatischen Polypeptids (human pancreatic polypeptide) wie sie z.B. in WO2009007714 25 beschrieben sind.

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

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

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

- 5 Sulfonylharnstoffe,
Biguanidine,
Meglitinide,
Oxadiazolidindione,
Thiazolidindione,
10 PPAR- und RXR-Modulatoren,
Glukosidase-Inhibitoren,
Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase,
Glucagonrezeptor-Antagonisten,
Glukokinaseaktivatoren,
15 Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase,
Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),
Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),
GLP-1-Agonisten,
Kaliumkanalöffner, wie z.B. Pinacidil, Cromakalim, Diazoxid, Diazoxid Cholinsalz oder
20 solche wie sie bei R. D. Carr et al., *Diabetes* **52**, 2003, 2513-2518, bei J. B. Hansen et al., *Current Medicinal Chemistry* **11**, 2004, 1595-1615, bei T. M. Tagmose et al., *J. Med. Chem.* **47**, 2004, 3202-3211 oder bei M. J. Coghlan et al., *J. Med. Chem.* **44**, 2001, 1627-1653 beschrieben sind, oder diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden,
25 Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken,
Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),
Insulin-Sensitizer,
Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,
30 Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der
Glukoserückresorption,

Modulatoren der natrium-abhängigen Glukosetransporter 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),
Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1),
Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP-1B),
Nikotinsäurerezeptoragonisten,

- 5 Inhibitoren der hormon-sensitiven bzw. endothelialen Lipasen,
Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und/oder ACC2) oder
Inhibitoren der GSK-3 beta.

Weiterhin sind umfasst den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie
antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,

- 10 HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren,
Farnesoid X Rezeptor (FXR) Modulatoren,
Fibrate,
Cholesterinresreptionsinhibitoren,
CETP-Inhibitoren,
15 Gallensäureresorptionsinhibitoren,
MTP-Inhibitoren,
Agonisten des Estrogenrezeptors gamma (ERR Agonisten),
Sigma-1 Rezeptorantagonisten,
Antagonisten des Somatostatin 5 Rezeptors (SST5 Rezeptor);
20 Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern und
Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen.

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

- 25 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einem Insulin-Sensitizer wie z.B. PN-2034 oder ISIS-113715
verabreicht.

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

Glimepirid oder solche Zubereitungen wie sie z.B. in EP2103302 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Tablette verabreicht, die sowohl Glimepirid enthält, welches schnell freigesetzt wird wie
5 auch Metformin enthält, welches über einen längeren Zeitraum freigesetzt wird (wie z.B. in US2007264331, WO2008050987, WO2008062273 beschrieben).

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

10

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Guanidin, wie z.B. Benzylguanidin oder einem seiner Salze, oder solchen Guanidinen wie sie in WO2009087395 beschrieben sind, verabreicht.

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

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I mit einer Kombination von Mitiglinide mit einem Glitazon, z.B. Pioglitazon Hydrochlorid, verabreicht.

20 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I mit einer Kombination von Mitiglinide mit einem alpha-Glukosidaseinhibitor verabreicht.

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

25

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-011 (Rivoglitazon), DRL-17564, DRF-2593 (Balaglitazon), INT-131, T-2384 oder solchen, wie sie in WO2005086904,

WO2007060992, WO2007100027, WO2007103252, WO2007122970, WO2007138485, WO2008006319, WO2008006969, WO2008010238, WO2008017398, WO2008028188, WO2008066356, WO2008084303, WO2008089461-WO2008089464, WO2008093639, WO2008096769, WO2008096820, WO2008096829, US2008194617, WO2008099944, WO2008108602, WO2008109334, WO2008110062, WO2008126731, WO2008126732, WO2008137105, WO2009005672, WO2009038681, WO2009046606, WO2009080821, WO2009083526, WO2009102226, WO2009128558, WO2009139340 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR alpha Agonisten bzw. gemischten PPAR alpha/PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674, CP-900691, BMS-687453, BMS-711939 oder solchen wie sie in
5 WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076, WO2007056771, WO2007087448, WO2007089667, WO2007089557, WO2007102515, WO2007103252, JP2007246474, WO2007118963, WO2007118964, WO2007126043, WO2008006043, WO2008006044, WO2008012470, WO2008035359, WO2008087365, WO2008087366, WO2008087367, WO2008117982, JP2009023975,
10 WO2009033561, WO2009047240, WO2009072581, WO2009080248, WO2009080242 beschrieben sind, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
25 Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501516 oder wie sie in WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172- WO2007039178, WO2007071766, WO2007101864, US2007244094, WO2007119887, WO2007141423, US2008004281, WO2008016175, WO2008066356, WO2008071311, WO2008084962, US2008176861,
30 WO2009012650, US2009137671, WO2009080223 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem pan-SPPARM (selective PPAR modulator alpha, gamma, delta), wie z.B. GFT-505, Indeglitazar oder solchen wie sie in WO2008035359, WO2009072581 beschrieben sind, verabreicht.

5

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

10 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose oder solchen, wie sie z.B. in WO2007114532, WO2007140230, US2007287674, US2008103201, WO2008065796, WO2008082017, US2009076129 beschrieben sind, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogenphosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932, WO2008062739, WO2008099000, WO2008113760, WO2009016118, WO2009016119, WO2009030715, WO2009045830, WO2009045831, WO2009127723 beschrieben, verabreicht.

20

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Interaktion der Leberglykogenphosphorylase mit dem Protein PPP1R3 (GL-Untereinheit der Glykogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1)), wie z.B. in WO2009030715 beschrieben, verabreicht.

25

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

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination 10 mit einer Antisense-Verbindung, z.B. ISIS-325568, verabreicht, welche die Produktion des Glucagonrezeptors inhibiert.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN- 15 110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. in WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923, WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, 20 WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847, WO2007061923, WO2007075847, WO2007089512, WO2007104034, WO2007117381, WO2007122482, WO2007125103, WO2007125105, US2007281942, WO2008005914, WO2008005964, WO2008043701, 25 WO2008044777, WO2008047821, US2008096877, WO2008050117, WO2008050101, WO2008059625, US2008146625, WO2008078674, WO2008079787, WO2008084043, WO2008084044, WO2008084872, WO2008089892, WO2008091770, WO2008075073, WO2008084043, WO2008084044, WO2008084872, WO2008084873, WO2008089892, 30 WO2008091770, JP2008189659, WO2008104994, WO2008111473, WO2008116107, WO2008118718, WO2008120754, US2008280875, WO2008136428, WO2008136444, WO2008149382, WO2008154563, WO2008156174,

WO2008156757, US2009030046, WO2009018065, WO2009023718,
WO2009039944, WO2009042435, WO2009046784, WO2009046802,
WO2009047798, WO2009063821, WO2009081782, WO2009082152,
WO2009083553, WO2009091014, US2009181981, WO2009092432,
5 WO2009099080, WO2009106203, WO2009106209, WO2009109270,
WO2009125873, WO2009127544, WO2009127546, WO2009128481,
WO2009133687, WO2009140624 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
10 Inhibitor der Glukoneogenese, wie sie z. B. in FR-225654, WO2008053446
beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) wie z.B. MB-07729, CS-917
15 (MB-06322) oder MB-07803 oder solchen wie sie in WO2006023515,
WO2006104030, WO2007014619, WO2007137962, WO2008019309,
WO2008037628, WO2009012039, EP2058308, WO2009068467, WO2009068468
beschrieben sind, verabreicht.

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237),
30 Sitagliptin (MK-0431), Sitagliptin Phosphat, Saxagliptin (BMS-477118), GSK-823093,
PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200 (Melogliptin), GW-
825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 oder ein anderes Salz davon, S-

40010, S-40755, PF-00734200, BI-1356, PHX-1149, Alogliptin Benzoat, Linagliptin, Melogliptin, Carmegliptin oder solchen Verbindungen wie sie in WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005037828, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, 5 WO2006015691, WO2006015701, WO2006015699, WO2006015700, WO2006018117, WO2006099943, WO2006099941, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006085685, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, US2006890898, US2006803357, US2006303661, WO2007015767 10 (LY-2463665), WO2007024993, WO2007029086, WO2007063928, WO2007070434, WO2007071738, WO2007071576, WO2007077508, WO2007087231, WO2007097931, WO2007099385, WO2007100374, WO2007112347, WO2007112669, WO2007113226, WO2007113634, WO2007115821, WO2007116092, US2007259900, EP1852108, US2007270492, WO2007126745, 15 WO2007136603, WO2007142253, WO2007148185, WO2008017670, US2008051452, WO2008027273, WO2008028662, WO2008029217, JP2008031064, JP2008063256, WO2008033851, WO2008040974, WO2008040995, WO2008060488, WO2008064107, WO2008066070, WO2008077597, JP2008156318, WO2008087560, WO2008089636, WO2008093960, WO2008096841, WO2008101953, 20 WO2008118848, WO2008119005, WO2008119208, WO2008120813, WO2008121506, WO2008130151, WO2008131149, WO2009003681, WO2009014676, WO2009025784, WO2009027276, WO2009037719, WO2009068531, WO2009070314, WO2009065298, WO2009082134, WO2009082881, WO2009084497, WO2009093269, WO2009099171, 25 WO2009099172, WO2009111239, WO2009113423, WO2009116067, US2009247532 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Janumet™, einer festen Kombination von Sitagliptin Phosphat mit Metformin 30 Hydrochlorid, verabreicht.

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

- 5 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Alogliptin Benzoat mit Pioglitazone verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von eines Salzes von Sitagliptin mit Metformin Hydrochlorid,
10 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit omega-3-Fettsäuren oder omega-3-Fettsäureestern, wie z.B. in WO2007128801 beschrieben, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit Metformin Hydrochlorid, wie z.B. in WO2009121945 beschrieben, verabreicht.

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

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Alogliptin Benzoat mit Pioglitazon Hydrochlorid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer
5 die Insulinsekretion verstärkende Substanz, wie z. B. KCP-265 (WO2003097064),
oder solchen wie sie in WO2007026761, WO2008045484, US2008194617,
WO2009109259, WO2009109341 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
15 Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 und/oder 2 (SGLT1,
SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226, SGL-5083,
SGL-5085, SGL-5094, ISIS-388626, Sergliflozin, Dapagliflozin oder Remogliflozin
Etanobat, Canagliflozin oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903,
WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630,
20 WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224,
WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997,
WO2006108842, WO2007000445, WO2007014895, WO2007080170,
WO2007093610, WO2007126117, WO2007128480, WO2007129668,
US2007275907, WO2007136116, WO2007143316, WO2007147478,
25 WO2008001864, WO2008002824, WO2008013277, WO2008013280,
WO2008013321, WO2008013322, WO2008016132, WO2008020011, JP2008031161,
WO2008034859, WO2008042688, WO2008044762, WO2008046497,
WO2008049923, WO2008055870, WO2008055940, WO2008069327,
WO2008070609, WO2008071288, WO2008072726, WO2008083200,
30 WO2008090209, WO2008090210, WO2008101586, WO2008101939,
WO2008116179, WO2008116195, US2008242596, US2008287529, WO2009026537,

WO2009049731, WO2009076550, WO2009084531, WO2009096503, WO2009100936, WO2009121939, WO2009124638, WO2009128421, WO2009135673 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination eines SGLT-Inhibitors mit einem DPP-IV Inhibitor, wie in WO2009091082 beschrieben, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1), wie z. B. BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739, INCB-20817, DIO-92 ((-)-Ketoconazol) oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, 20 WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005063247, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, 25 WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138508, WO2006138695, WO2006133926, 30 WO2007003521, WO2007007688, US2007066584, WO2007029021, WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810, WO2007057768, WO2007058346, WO2007061661, WO2007068330, WO2007070506,

WO2007087150, WO2007092435, WO2007089683, WO2007101270,
WO2007105753, WO2007107470, WO2007107550, WO2007111921,
US2007207985, US2007208001, WO2007115935, WO2007118185, WO2007122411,
WO2007124329, WO2007124337, WO2007124254, WO2007127688,
5 WO2007127693, WO2007127704, WO2007127726, WO2007127763,
WO2007127765, WO2007127901, US2007270424, JP2007291075, WO2007130898,
WO2007135427, WO2007139992, WO2007144394, WO2007145834.
WO2007145835, WO2007146761, WO2008000950, WO2008000951,
WO2008003611, WO2008005910, WO2008006702, WO2008006703,
10 WO2008011453, WO2008012532, WO2008024497, WO2008024892,
WO2008032164, WO2008034032, WO2008043544, WO2008044656,
WO2008046758, WO2008052638, WO2008053194, WO2008071169,
WO2008074384, WO2008076336, WO2008076862, WO2008078725,
WO2008087654, WO2008088540, WO2008099145, WO2008101885,
15 WO2008101886, WO2008101907, WO2008101914, WO2008106128,
WO2008110196, WO2008119017, WO2008120655, WO2008127924,
WO2008130951, WO2008134221, WO2008142859, WO2008142986,
WO2008157752, WO2009001817, WO2009010416, WO2009017664,
WO2009020140, WO2009023180, WO2009023181, WO2009023664,
20 WO2009026422, WO2009038064, WO2009045753, WO2009056881,
WO2009059666, WO2009061498, WO2009063061, WO2009070497,
WO2009074789, WO2009075835, WO2009088997, WO2009090239,
WO2009094169, WO2009098501, WO2009100872, WO2009102428,
WO2009102460, WO2009102761, WO2009106817, WO2009108332,
25 WO2009112691, WO2009112845, WO2009114173, WO2009117109,
US2009264401, WO2009118473, WO2009131669, WO2009132986,
WO2009134384, WO2009134387, WO2009134392, WO2009134400,
WO2009135581, WO2009138386 beschrieben sind, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP-1B), wie sie z. B. in
WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295,

WO2005116003, WO2005116003, WO2006007959, DE 10 2004 060542.4,
WO2007009911, WO2007028145, WO2007067612-615, WO2007081755,
WO2007115058, US2008004325, WO2008033455, WO2008033931,
WO2008033932, WO2008033934, WO2008089581, WO2008148744,
5 WO2009032321, WO2009109999, WO2009109998 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einem Agonisten des GPR109A (HM74A Rezeptor Agonisten; NAR-
Agonisten (Nicotinsäurerezeptoragonisten)), wie z.B. Nicotinsäure oder „extended
10 release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A (Laropiprant) oder MK-0524 oder solchen
Verbindungen, wie sie in WO2004041274, WO2006045565, WO2006045564,
WO2006069242, WO2006085108, WO2006085112, WO2006085113,
WO2006124490, WO2006113150, WO2007017261, WO2007017262,
WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532, WO2007092364,
15 WO2007120575, WO2007134986, WO2007150025, WO2007150026,
WO2008016968, WO2008051403, WO2008086949, WO2008091338,
WO2008097535, WO2008099448, US2008234277, WO2008127591 beschrieben
sind, verabreicht.

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

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-
25 0524A (Laropiprant) verabreicht.

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

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Nicotinsäure oder einem anderen Nicotinsäurerezeptoragonisten und

einem Prostaglandin DP Rezeptorantagonisten, wie z.B. solchen wie sie in WO2008039882 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des GPR116, wie sie z.B. in WO2006067531, WO2006067532 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
10 Modulatoren des GPR40, wie sie z.B. in WO2007013689, WO2007033002, WO2007106469, US2007265332, WO2007123225, WO2007131619, WO2007131620, WO2007131621, US2007265332, WO2007131622, WO2007136572, WO2008001931, WO2008030520, WO2008030618, WO2008054674, WO2008054675, WO2008066097, US2008176912,
15 WO2008130514, WO2009038204, WO2009039942, WO2009039943, WO2009048527, WO2009054479, WO2009058237, WO2009111056 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
20 Modulatoren des GPR119 (G-Protein-gekoppelter Glukose-abhängiger insulinotroper Rezeptor), wie z.B. PSN-119-1, PSN-821, PSN-119-2, MBX-2982 oder solchen wie sie z. B. in WO2004065380, WO2005061489 (PSN-632408), WO2006083491, WO2007003960-62 und WO2007003964, WO2007035355, WO2007116229, WO2007116230, WO2008005569, WO2008005576, WO2008008887,
25 WO2008008895, WO2008025798, WO2008025799, WO2008025800, WO2008070692, WO2008076243, WO200807692, WO2008081204, WO2008081205, WO2008081206, WO2008081207, WO2008081208, WO2008083238, WO2008085316, WO2008109702, WO2008130581, WO2008130584, WO2008130615, WO2008137435, WO2008137436, WO2009012275,
30 WO2009012277, WO2009014910, WO2009034388, WO2009038974, WO2009050522, WO2009050523, WO2009055331, WO2009105715, WO2009105717, WO2009105722, WO2009106561, WO2009106565,

WO2009117421, WO2009125434, WO2009126535, WO2009129036,
US2009286812, WO2009143049 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
5 mit Modulatoren des GPR120, wie sie z.B. in EP1688138, WO2008066131,
WO2008066131, WO2008103500, WO2008103501, WO2008139879,
WO2009038204 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in US2005222220, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, 5 WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117, WO2007073117, WO2007083978, WO2007120102, WO2007122634, WO2007125109, WO2007125110, US2007281949, WO2008002244, WO2008002245, WO2008016123, WO2008023239, WO2008044700, 10 WO2008056266, WO2008057940, WO2008077138, EP1939191, EP1939192, WO2008078196, WO2008094992, WO2008112642, WO2008112651, WO2008113469, WO2008121063, WO2008121064, EP-1992620, EP-1992621, EP1992624, EP-1992625, WO2008130312, WO2009007029, EP2020232, WO2009017452, WO2009035634, WO2009035684, WO2009038385, 15 WO2009095787, WO2009095788, WO2009095789, WO2009095792, WO2009145814, US2009291982 beschrieben.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), wie z.B. solchen, wie in 20 WO2004074288 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Phosphoinositidkinase-3 (PI3K), wie z.B. solchen, wie in WO2008027584, WO2008070150, WO2008125833, WO2008125835, WO2008125839, 25 WO2009010530, WO2009026345, WO2009071888, WO2009071890, WO2009071895 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem 30 Inhibitor der Serum/Glucocorticoid regulierten Kinase (SGK), wie z. B. in WO2006072354, WO2007093264, WO2008009335, WO2008086854, WO2008138448 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des Glucocorticoidrezeptors, wie z. B. in WO2008057855, WO2008057856, WO2008057857, WO2008057859, WO2008057862, WO2008059867,
5 WO2008059866, WO2008059865, WO2008070507, WO2008124665, WO2008124745, WO2008146871, WO2009015067, WO2009040288, WO2009069736, WO2009149139 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
10 Modulator des Mineralocorticoidrezeptors (MR), wie z. B. Drospirenone, oder solchen wie sie in WO2008104306, W=2008119918 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase C beta (PKC beta), wie z. B. Ruboxistaurin, oder solchen
15 wie sie in WO2008096260, WO2008125945 beschrieben sind, verabreicht.

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

20 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator/Modulator der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), wie sie z. B. in WO2007062568, WO2008006432, WO2008016278, WO2008016730, WO2008020607, WO2008083124, WO2008136642, WO2009019445, WO2009019446, WO2009019600, WO2009028891, WO2009065131,
25 WO2009076631, WO2009079921, WO2009100130, WO2009124636, WO2009135580 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Ceramidkinase, wie sie z. B. in WO2007112914, WO2007149865
30 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der MAPK-interagierenden Kinase 1 oder 2 (MNK1 oder 2), wie sie z.B. in WO2007104053, WO2007115822, WO2008008547, WO2008075741 beschrieben sind, verabreicht.

5

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

10

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der NF-kappaB (NFKB) Aktivierung, wie sie z. B. Salsalate verabreicht.

15

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der ASK-1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), wie sie z. B. in WO2008016131, WO2009123986 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin, L-659699, BMS-644950, NCX-6560 oder solchen, wie sie in US2007249583, WO2008083551, WO2009054682 beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Farnesoid X Rezeptor (FXR) Modulatoren, wie z.B. WAY-362450 oder solchen wie in WO2003099821, WO2005056554, WO2007052843, WO2007070796, WO2007092751, JP2007230909, WO2007095174, WO2007140174, WO2007140183, WO2008000643, WO2008002573, WO2008025539, WO2008025540, JP2008214222, JP2008273847, WO2008157270, US2008299118, US2008300235, WO2009005998, WO2009012125, WO2009027264,

30

WO2009062874, US2009131409, US2009137554, US2009163552, WO2009127321, EP2128158 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
5 Kombination mit einem Liganden des Leber X Rezeptors (liver X receptor; LXR), wie
z.B. in WO2007092965, WO2008041003, WO2008049047, WO2008065754,
WO2008073825, US2008242677, WO2009020683, US2009030082, WO2009021868,
US2009069373, WO2009024550, WO2009040289, WO2009086123,
WO2009086129, WO2009086130, WO2009086138, WO2009107387,
10 US2009247587, WO2009133692, WO2008138438 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, oder solchen
wie sie in WO2008093655 beschrieben sind, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Fibraten, wie z.B. dem Cholinsalz von Fenofibrat (SLV-348; Trilipix™),
verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Fibraten, wie z.B. dem Cholinsalz von Fenofibrat (Trilipix™) und
einem HMGCoA Reduktase Inhibitor, wie z.B. Rosuvastatin, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
25 Kombination mit Bezafibrat und Diflunisal verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einer festen Kombination von Fenofibrat oder einem Salz davon mit
Simvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Pravastatin,
30 Pitavastatin oder Atorvastatin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Synordia (R), einer festen Kombination von Fenofibrat mit Metformin, verabreicht.

- 5 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Metformin mit einem MTP-Inhibitor, wie in WO2009090210 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
10 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464, WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824
15 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO2006017257 (Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) oder wie in WO2002050060, WO2002050068, WO2004000803, WO2004000804, WO2004000805, WO2004087655, WO2004097655, WO2005047248, WO2006086562, WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861,
20 WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163, WO2007059871, US2007232688, WO2007126358, WO2008033431, WO2008033465, WO2008052658, WO2008057336, WO2008085300, WO2008104875,
25 US2008280836, WO2008108486 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem NPC1L1-Antagonisten, wie z.B. solchen, wie sie in WO2008033464, WO2008033465 beschrieben sind, verabreicht.

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

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Ezetimibe mit Atorvastatin, verabreicht.

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

10

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

- 15 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Diphenylazetidinderivat, wie z.B. in US 6,992,067 oder US 7,205,290 beschrieben, kombiniert mit einem Statin, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Atorvastatin, Pitavastatin oder Rosuvastatin.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Lapaquistat, einem Squalensynthase-Inhibitor, mit Atorvastatin verabreicht.

- 25 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Konjugat bestehend aus dem HMGCoA-Reduktaseinhibitor Atorvastatin mit dem Renininhibitor Aliskiren (WO2009090158) verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib, Anacetrapib oder JTT-705 (Dalcetrapib) oder solchen wie sie in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2007088996, WO2007088999, US2007185058, US2007185113, US2007185154, US2007185182, WO2006097169, WO2007041494, WO2007090752, WO2007107243,

WO2007120621, US2007265252, US2007265304, WO2007128568, WO2007132906,
WO2008006257, WO2008009435, WO2008018529, WO2008058961,
WO2008058967, WO2008059513, WO2008070496, WO2008115442,
WO2008111604, WO2008129951, WO2008141077, US2009118287,
5 WO2009062371, WO2009071509 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitoren (Inhibitoren des intestinalen
Gallensäuretransporters (IBAT)) (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897 oder
10 WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005 033099.1 und DE
10 2005 033100.9, DE 10 2006 053635, DE 10 2006 053637, WO2007009655-56,
WO2008058628, WO2008058629, WO2008058630, WO2008058631 beschrieben,
verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Agonisten des GPBAR1 (G-protein-coupled-bile-acid-receptor-1; TGR5), wie sie z.B. in
US20060199795, WO2007110237, WO2007127505, WO2008009407,
WO2008067219, WO2008067222, FR2908310, WO2008091540, WO2008097976,
US2009054304, WO2009026241, WO2009146772 beschrieben sind, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Modulatoren der Histon-Deacetylase, wie z.B. Ursodeoxycholsäure wie in
WO2009011420 beschrieben, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Inhibitoren/Modulatoren des TRPM5 Kanals (TRP-Cation-Channel-M5), wie sie z.B. in
WO2008097504, WO2009038722 beschrieben sind, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Inhibitoren/Modulatoren des TRPA1 Kanals (TRP-Cation-Channel-A1), wie sie z.B. in
US2009176883, WO2009089083, WO2009144548 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren/Modulatoren des TRPV3 Kanals (TRP-Cation-Channel-V3), wie sie z.B. in WO2009084034, WO2009130560 beschrieben sind, verabreicht.

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
10 Kombination mit Colesevelam Hydrochlorid und Metformin oder einem Sulfonylharnstoff oder Insulin verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Tocotrienol und Insulin oder einem Insulinderivat verabreicht.
15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Phytosterole enthaltenden Kaugummi (Reductol™) verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins (MTTP-Inhibitor), wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, AS-1552133, SLX-4090, AEGR-733, JTT-130 oder solchen wie in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423, WO2006113910, WO2007143164, WO2008049806,
25 WO2008049808, WO2008090198, WO2008100423, WO2009014674 beschrieben, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem antihypertriglyceridämischen Wirkstoff, wie z.B. solchen wie sie in WO2008032980 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antagonisten des Somatostatin 5 Rezeptors (SST5 Rezeptor), wie z.B. solchen wie sie in WO2006094682 beschrieben sind, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, SMP-797 oder KY-382 oder solchen, wie sie in WO2008087029, WO2008087030, WO2008095189, WO2009030746, WO2009030747, WO2009030750, WO2009030752, WO2009070130, WO2009081957, WO2009081957 beschrieben sind, verabreicht.

15

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Leber-Carnitin Palmitoyltransferase-1 (L-CPT1), wie sie z.B. in WO2007063012, WO2007096251 (ST-3473), WO2008015081, US2008103182, WO2008074692, WO2008145596, WO2009019199 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Carnitin-O-Palmitoyltransferase-II (CPT2), wie sie z.B. in US2009270500, US2009270505, WO2009132978, WO2009132979

25

beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator der Serin-Palmitoyltransferase (SPT), wie sie z.B. in WO2008031032, WO2008046071, WO2008083280, WO2008084300 beschrieben

30

sind, verabreicht.

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

5

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

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Apolipoprotein (ApoB) SNALP, einem therapeutischen Produkt, welches eine siRNA (gerichtet gegen das ApoB-Gen) enthält, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A1 Rezeptor Agonisten (Adenosin A1 R), wie z.B.
15 CVT-3619 oder solchen wie sie z.B. in EP1258247, EP1375508, WO2008028590, WO2008077050, WO2009050199, WO2009080197, WO2009100827, WO2009112155 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

- Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Liganden der Adenosin A1/A2B Rezeptoren, wie z.B. in
30 WO2008064788, WO2008064789, WO2009080198, WO2009100827, WO2009143992 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A2B Rezeptor Antagonisten (Adenosin A2B R), wie sie in US2007270433, WO2008027585, WO2008080461, WO2009037463, WO2009037467, WO2009037468, WO2009118759 beschrieben sind, verabreicht.

5

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

10

15

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren der mikrosomalen Acyl-CoA:Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase 3 (GPAT3, beschrieben in WO2007100789) oder mit Modulatoren der mikrosomalen Acyl-CoA:Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase 4 (GPAT4, beschrieben in WO2007100833) verabreicht.

20

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

25

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der löslichen Epoxidhydrolase (sEH), wie sie z.B. in WO2008051873, WO2008051875, WO2008073623, WO2008094869, WO2008112022, WO2009011872, WO2009049154, WO2009049157, WO2009049165, WO2009073772, WO2009097476, WO2009111207, WO2009129508 beschrieben sind, verabreicht.

30

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

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

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

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

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

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

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

Derivaten des Peptids Obestatin wie sie WO2006096847 beschrieben sind;

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

US2007293509, WO2008004698, WO2008017381, US2008021031, WO2008024284,
WO2008031734, WO2008032164, WO2008034032, WO2008035356,
WO2008036021, WO2008036022, WO2008039023, WO2998043544,
WO2008044111, WO2008048648, EP1921072-A1, WO2008053341, WO2008056377,
5 WO2008059207, WO2008059335, WO2008062424, WO2008068423,
WO2008068424, WO2008070305, WO2008070306, WO2008074816,
WO2008074982, WO2008075012, WO2008075013, WO2008075019,
WO2008075118, WO2008076754, WO2008081009, WO2008084057, EP1944295,
US2008090809, US2008090810, WO2008092816, WO2008094473, WO2008094476,
10 WO2008099076, WO2008099139, WO2008101995, US2008207704,
WO2008107179, WO2008109027, WO2008112674, WO2008115705,
WO2008118414, WO2008119999, WO200812000, WO2008121257, WO2008127585,
WO2008129157, WO2008130616, WO2008134300, US2008262066, US2008287505,
WO2009005645, WO2009005646, WO2009005671, WO2009023292,
15 WO2009023653, WO2009024819, WO2009033125, EP2042175, WO2009053548-
WO2009053553, WO2009054923, WO2009054929, WO2009059264,
WO2009073138, WO2009074782, WO2009075691, WO2009078498,
WO2009087285, WO2009074782, WO2009097590, WO2009097995,
WO2009097996, WO2009097998, WO2009097999, WO2009098000,
20 WO2009106708, US2009239909, WO2009118473, US2009264436, US2009264476,
WO2009130234, WO2009131814, WO2009131815, US2009286758,
WO2009141532, WO2009141533 beschrieben sind;

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

30

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

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

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

10

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (fatty acid synthase; FAS), wie sie z.B. in
WO2008057585, WO2008059214, WO2008075064, WO2008075070,
WO2008075077, WO2009079860 beschrieben sind;

15 Inhibitoren der LCE (long chain fatty acid elongase)/Long-Chain-Fatty-Acid-CoA-
Ligase, wie sie z.B. in WO2008120653, WO2009038021, WO2009044788,
WO2009081789, WO2009099086 beschrieben sind;

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

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

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

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

MC4-Rezeptor Agonisten (Melanocortin-4 Rezeptor Agonisten, MC4R Agonisten wie z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141, MK-0493 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793,
20 WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2004089307, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076,
25 WO2004072077, WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052, JP2007131570, EP-1842846, WO2007096186, WO2007096763, WO2007141343, WO2008007930, WO2008017852, WO2008039418, WO2008087186, WO2008087187, WO2008087189, WO2008087186-WO2008087190, WO2008090357, WO2008142319,
30 WO2009015867, WO2009061411, US2009076029, US2009131465, WO2009071101, US2009305960, WO2009144432 beschrieben sind;

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

Orexin-Rezeptor 1 Antagonisten (OX1R Antagonisten), Orexin-Rezeptor 2
5 Antagonisten (OX2R Antagonisten) oder gemischte OX1R/OX2R Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458, WO2006067224, WO2007085718, WO2007088276, WO2007116374, WO2007122591, WO2007126934, WO2007126935,
10 WO2008008517, WO2008008518, WO2008008551, WO2008020405, WO2008026149, WO2008038251, US2008132490, WO2008065626, WO2008078291, WO2008087611, WO2008081399, WO2008108991, WO2008107335, US2008249125, WO2008147518, WO2008150364, WO2009003993, WO2009003997, WO2009011775, WO2009016087,
15 WO2009020642, WO2009058238, US2009186920, US2009203736, WO2009092642, WO2009100994, WO2009104155, WO2009124956, WO2009133522 beschrieben sind);

Histamin H3 Rezeptor Antagonisten/inverse Agonisten (z. B. 3-Cyclohexyl-1-(4,4-
20 dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893, WO2005123716, US2005171181 (z.B. PF-00389027), WO2006107661, WO2007003804, WO2007016496, WO2007020213, WO2007049798, WO2007055418, WO2007057329, WO2007062999, WO2007065820, WO2007068620,
25 WO2007068641, WO2007075629, WO2007080140, WO2007082840, WO2007088450, WO2007088462, WO2007094962, WO2007099423, WO2007100990, WO2007105053, WO2007106349, WO2007110364, WO2007115938, WO2007131907, WO2007133561, US2007270440, WO2007135111, WO2007137955, US2007281923, WO2007137968,
30 WO2007138431, WO2007146122, WO2008005338, WO2008012010, WO2008015125, WO2008045371, EP1757594, WO2008068173, WO2008068174, US20080171753, WO2008072703, WO2008072724, US2008188484, US2008188486,

US2008188487, WO2008109333, WO2008109336, WO2008126886,
WO2008154126, WO2008151957, US2008318952, WO2009003003,
WO2009013195, WO2009036132, WO2009039431, WO2009045313,
WO2009058300, WO2009063953, WO2009067401, WO2009067405,
5 WO2009067406, US2009163464, WO2009100120, WO2009105206,
WO2009121812, WO2009126782 beschrieben sind);

Histamin H1 / Histamin H3 Modulatoren, wie z. B. Betahistin bzw. seinem
Dihydrochlorid;

10

Modulatoren des Histamin H3 Transporters oder der Histamin H3 / Serotonin
Transporter wie sie z.B. in WO2008002816, WO2008002817, WO2008002818,
WO2008002820 beschrieben sind;

15

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

Histamin H4 Modulatoren wie sie z.B. in WO2007117399, US2009156613 beschrieben
sind;

20

CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-
yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585) oder solche CRF1-Antagonisten, wie sie in
WO2007105113, WO2007133756, WO2008036541, WO2008036579,
WO2008083070 beschrieben sind);

25

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

Urocortin-Agonisten;

30

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

in JP2006111553, WO2002038543, WO2002038544, WO2007048840-843, WO2008015558, EP1947103, WO2008132162 beschrieben sind;

MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;

5

MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71 (AMG-071, AMG-076), GW-856464, NGD-4715, ATC-0453, ATC-0759, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648,

10

WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, WO2006130075, WO2007018248,

15

WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649, WO2007092416; WO2007093363-366, WO2007114902, WO2007114916, WO2007141200, WO2007142217, US2007299062, WO2007146758, WO2007146759, WO2008001160,

20

WO2008016811, WO2008020799, WO2008022979, WO2008038692, WO2008041090, WO2008044632, WO2008047544, WO2008061109, WO2008065021, WO2008068265, WO2008071646, WO2008076562, JP2008088120, WO2008086404, WO2008086409, US2008269110, WO2008140239,

25

WO2009021740, US2009011994, US2009082359, WO2009041567, WO2009076387, WO2009089482, WO2009103478, WO2009119726, WO2009120655, WO2009123194, WO2009137270, WO2009146365 beschrieben sind);

CCK-A (CCK-1) Agonisten/Modulatoren (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-

30

essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180) oder solchen, wie sie in WO2005116034, WO2007120655, WO2007120688, WO2007120718, WO2008091631 beschrieben sind;

Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine) oder solchen wie sie in WO2007148341, WO2008034142, WO2008081477, WO2008120761, WO2008141081, WO2008141082, WO2008145135, WO2008150848, 5 WO2009043834, WO2009077858 beschrieben sind;

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

10

gemischte Wiederaufnahmeinhibitoren wie z.B. DOV-21947 oder solche wie sie in WO2009016214, WO2009016215, WO2009077584, WO2009098208, WO2009098209, WO2009106769, WO2009109517, WO2009109518, WO2009109519, WO2009109608, WO2009145357, WO2009149258 beschrieben 15 sind;

gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);

5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz 20 (WO 01/09111);

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

25

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

Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitoren wie sie z.B. in US2008076724, 30 WO2009062318 beschrieben sind;

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

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

5

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

10

15

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

20

25

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

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

30

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

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

5

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

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

10

Galanin-Rezeptor Antagonisten;

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

15

Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylaminoethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695));

Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-778193 oder solchen, wie sie in WO2005030734, WO2007127457, WO2008008286, WO2009056707 beschrieben sind;

Growth Hormone Secretagogue Receptor Modulatoren (Ghrelin-Modulatoren) wie z.B. JMV-2959, JMV-3002, JMV-2810, JMV-2951 oder solchen, wie sie in WO2006012577 (z.B. YIL-781 oder YIL-870), WO2007079239, WO2008092681, WO2008145749, WO2008148853, WO2008148854, WO2008148856, WO2009047558, WO2009071283, WO2009115503 beschrieben sind;

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

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

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

Leptinrezeptoragonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

10

Leptinrezeptormodulatoren wie sie z.B. in WO2009019427, WO2009071658, WO2009071668, WO2009071677, WO2009071678, WO2009147211, WO2009147216, WO2009147219, WO2009147221 beschrieben sind;

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

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

20

Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-4113 oder wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO2006113919, 25 WO2006134317, WO2007016538, WO2007060140, JP2007131584, WO2007071966, WO2007126957, WO2007137103, WO2007137107, WO2007138304, WO2007138311, WO2007141502, WO2007141517, WO2007141538, WO2007141545, WO2007144571, WO2008011130, WO2008011131, WO2008039007, WO2008048991, WO2008067257, WO2008099221, 30 WO2008129319, WO2008141976, WO2008148840, WO2008148849, WO2008148851, WO2008148868, WO2009011285, WO2009016462,

WO2009024821, US2009076275, WO2009040410, WO2009071483,
WO2009081195, WO2009119534, WO2009126624, WO2009126861 beschrieben;

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

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

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

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

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

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

Inhibitoren des „Adipocyte fatty acid-binding protein aP2“ wie z.B. BMS-309403 oder solchen wie sie in WO2009028248 beschrieben sind;

10 Aktivatoren der Adiponectinsekretion, wie z.B. in WO2006082978, WO2008105533, WO2008136173 beschrieben;

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

modifizierte Adiponectine wie z.B. in WO2008121009 beschrieben;

15

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

Oleoyl-Estron

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

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

30

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Site-1 Protease (S1P), wie z.B. PF-429242, verabreicht.

5

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des "Trace-Amine-Associated-Receptor-1" (TAAR1), wie sie z.B. in US2008146523, WO2008092785 beschrieben sind, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor des Growth-Factor-Receptor-Bound-Protein-2 (GRB2), wie z.B. in WO2008067270 beschrieben, verabreicht.

15 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem RNAi (siRNA) Therapeutikum, welches gegen PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9) gerichtet ist, verabreicht.

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

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

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, AGI-1067 (Succinobucol), Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, β -Caroten oder Selen oder solchen, wie sie in WO2009135918 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator der löslichen Guanylatcyclase (soluble guanylate cyclase (sGC)) verabreicht wie sie z.B. in WO2009032249 beschrieben sind.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
10 mit einem Inhibitor der Carboanhydrase Typ 2 (Carbonic anhydrase type 2), wie z.B. solchen, wie in WO2007065948, WO2009050252 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Topiramat oder einem Derivat davon, wie es in WO2008027557 beschrieben ist,
15 verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Topiramat mit Phentermin (QnexaTM) verabreicht.

20 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Antisense-Verbindung, z.B. ISIS-377131, verabreicht, welche die Produktion des Glukokortikoidrezeptors inhibiert.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
25 mit einem Aldosteronsynthaseinhibitor und einem Antagonisten des Glucocorticoidrezeptors, einem Cortisolsynthaseinhibitor und/oder einem Antagonisten des Corticotropin-freisetzenden Faktors (corticotropin releasing factor), wie z.B. in EP1886695, WO2008119744 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des RUP3 Rezeptors, wie z. B. in WO2007035355, WO2008005576 beschrieben, verabreicht.

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

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

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
15 „c-Jun N-terminal kinase“ Inhibitor (JNK-Inhibitor), wie z. B. BI-78D3 oder solchen wie in WO2007125405, WO2008028860, WO2008118626 beschrieben, verabreicht.

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

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

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
25 Modulatoren des Glukokortikoidrezeptors (GR), wie z.B. KB-3305 oder solchen Verbindungen wie sie z. B. in WO2005090336, WO2006071609, WO2006135826, WO2007105766, WO2008120661, WO2009040288, WO2009058944, WO2009108525, WO2009111214 beschrieben sind, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des alpha 7-nikotinischen Acetylcholinrezeptors, wie sie z.B. in WO2009018551, WO2009071519, WO2009071576, WO2009071577 beschrieben sind.

5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Enzyms SIRT1 und/oder SIRT3 (einer NAD⁺-abhängigen Proteindeacetylase); dieser Wirkstoff kann z.B. Resveratrol in geeigneten Formulierungen sein, oder solche Verbindungen wie sie
10 in WO2007019416 (z.B. SRT-1720), WO2008073451, WO2008156866, WO2008156869, WO2009026701, WO2009049018, WO2009058348, WO2009061453, WO2009134973, WO2009146358 genannt sind.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff DM-71 (N-Acetyl-L-Cystein mit Bethanechol).
15

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit anti-hypercholesterolemisch wirkenden Verbindungen, wie sie z.B. in WO2007107587, WO2007111994, WO2008106600, WO2008113796, US2008280836, WO2009113952
20 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren des SREBP (sterol regulatory element-binding protein), wie z.B. Fatostatin oder solchen wie sie z.B. in WO2008097835 beschrieben sind, verabreicht.
25

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem cyclischen Peptidagonisten des VPAC2 Rezeptors, wie sie z.B. in WO2007101146, WO2007133828 beschrieben sind, verabreicht.

30 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des Endothelinrezeptors, wie sie z.B. in WO2007112069 beschrieben sind, verabreicht.

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

5 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit gewebe-selektiven Androgenrezeptor Modulatoren („tissue-selective androgen receptor modulators“; SARM), wie sie z.B. in WO2007099200, WO2007137874 beschrieben sind, verabreicht.

10 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem AGE (advanced glycation endproduct) Inhibitor, wie sie z.B. in JP2008024673 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;
15 siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Metreleptin
20 (rekombinantes Methionyl-Leptin) kombiniert mit Pramlintide.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff das Tetrepeptid ISF-402.

25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin oder solche Derivate wie sie in WO2008034142 beschrieben sind.

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

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Geniposidinsäure (geniposidic acid; WO2007100104) oder Derivate davon (JP2008106008).

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

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

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

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blocker von Calciumkanälen wie z.B. des CaV3.2 oder CaV2.2 wie sie in WO2008033431, WO2008033447, WO2008033356, WO2008033460, WO2008033464, WO2008033465, WO2008033468, WO2008073461 beschrieben sind.

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

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

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des KCNQ-Kaliumkanal-2 bzw. -3 wie z.B. solche, wie sie in US2008027049, US2008027090 beschrieben sind.

- 5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des KCNN-Kaliumkanal-1, -2 bzw. -3 (Modulatoren des SK1-, SK2- und/oder SK3-Kanals) wie z.B. solche, wie sie in US2009036475 beschrieben sind.

- 10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor/Blocker des Kalium Kv1.3 Ionenkanals wie z.B. solchen, wie sie in WO2008040057, WO2008040058, WO2008046065, WO2009043117 beschrieben sind.

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

- 20 Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein hyperpolarisationsaktivierter und durch zyklisches Nukleotid gesteuerter Kalium-Natrium-Kanal Inhibitor („hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) potassium-sodium channel inhibitor“) wie z.B. solche, wie sie in US2009069296 beschrieben sind.

- 25 Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Natrium-Kalium-2-Chlorid (NKCC1) Co-Transporters wie z.B. solche, wie sie in WO2009130735 beschrieben sind.

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

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des MCP-1 Rezeptors (monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)) wie z.B. solche, wie sie in WO2008014360, WO2008014381 beschrieben sind.

- 5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Somatostatinrezeptors 3 (SSTR3) wie z.B. solche, wie sie in WO2009011836 beschrieben sind.

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

- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Somatostatinrezeptors 2 (SSTR2) wie z.B. solche, wie sie in WO2008051272
15 beschrieben sind.

- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, welche in der Lage ist, die Menge des Retinol-bindenden Proteins 4 (RBP4) zu reduzieren, wie z.B.
20 solche, wie sie in WO2009051244 sind.

- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Erythropoietin-mimetisches Peptid, welches als Erythropoietin (EPO) Rezeptoragonist agiert. Solche Moleküle sind z.B. in WO2008042800 beschrieben.

25

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Anorektikum/eine hypoglykämische Verbindung wie z.B. solche, wie sie in WO2008035305, WO2008035306, WO2008035686 beschrieben sind.

- 30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Induktor der Liponsäuresynthetase wie z.B. solche, wie sie in WO2008036966, WO2008036967 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Stimulator der endothelialen Nitric-Oxid-Synthase (eNOS) wie z.B. solche, wie sie in WO2008058641, WO2008074413 beschrieben sind.

5

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Kohlenhydrat- und/oder Lipidstoffwechsels wie z.B. solche, wie sie in WO2008059023, WO2008059024, WO2008059025, WO2008059026 beschrieben sind.

10 Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Angiotensin II Rezeptorantagonist wie z.B. solche, wie sie in WO2008062905, WO2008067378, WO2008062905 beschrieben sind.

15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des Sphingosin-1-Phosphatrezeptors (S1P) wie z.B. solche, wie sie in WO2008064315, WO2008074820, WO2008074821, WO2008135522, WO2009019167, WO2009043013, WO2009080663, WO2009085847 beschrieben sind.

20 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Mittel, welches die Magenentleerung retardiert wie z.B. 4-Hydroxyisoleucin (WO2008044770).

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Tryptophan-5-Hydroxylase-Inhibitor-1 (TPH1 Inhibitor), welcher die gastrointestinale Motilität moduliert wie z.B. in WO2009014972 beschrieben.

25

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Muskel-relaxierende Substanz wie sie z.B. in WO2008090200 beschrieben ist.

30 Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Monoaminoxidase B (MAO-B) wie z.B. solche, wie sie in WO2008092091, WO2009066152 beschrieben sind.

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

- 5 Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Bindung von Cholesterol und/oder Triglyceriden an das SCP-2 Protein (sterol carrier protein-2) wie z.B. solche, wie sie in US2008194658 beschrieben sind.

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

- 15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Harnsäureanionenaustauschers-1 (urate-anion-exchanger-inhibitor-1), wie sie z.B. in WO2009070740 beschrieben sind.

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

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

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

25

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

- 30 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Glycosidaseinhibitor wie z.B. in WO2009117829 beschrieben.

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

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

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

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

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

15

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, die in der Lage ist, die diabetische periphere Neuropathie (DPN) zu modulieren. Solche Modulatoren sind z.B. FK-1706 oder SB-509 oder solche wie sie in WO1989005304, 20 WO2009092129 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, die in der Lage ist, die diabetische Nephropathie zu modulieren. Solche Verbindungen sind z.B. in WO2009089545 beschrieben.

25

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

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

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

Bei einer noch anderen Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff das
5 INGAP Peptid (islet neogenesis associated protein), ein Peptid, welches die
Insulinproduktion in Patienten mit Diabetes Mellitus wieder herstellt.

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

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

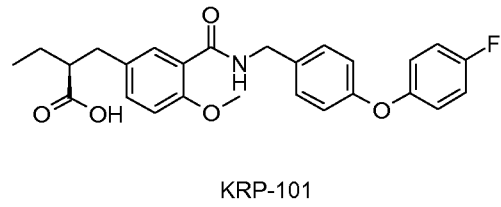
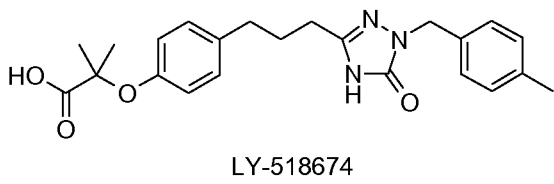
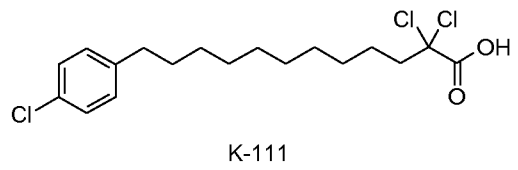
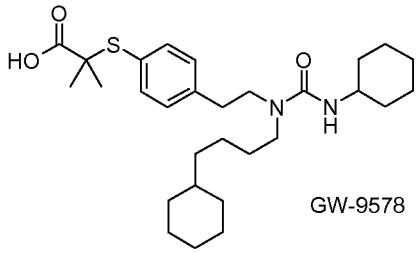
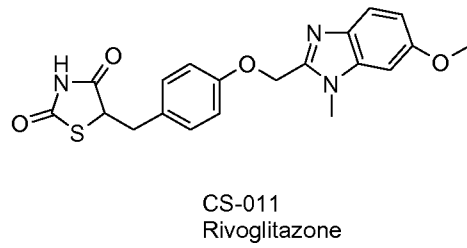
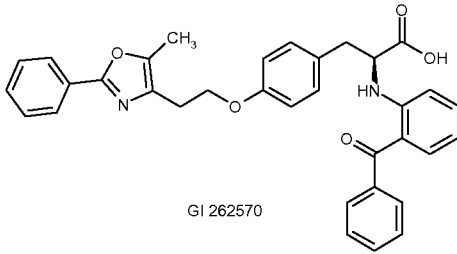
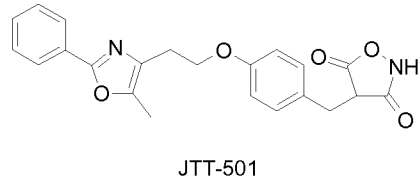
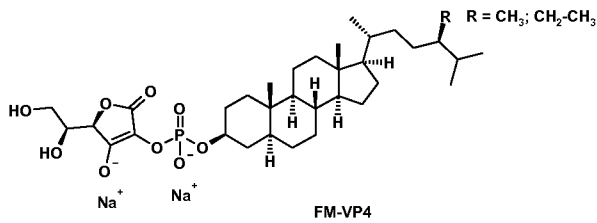
Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Extrakt aus
Hippophae rhamnoides, wie er z.B. in WO2009125071 beschrieben ist.

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

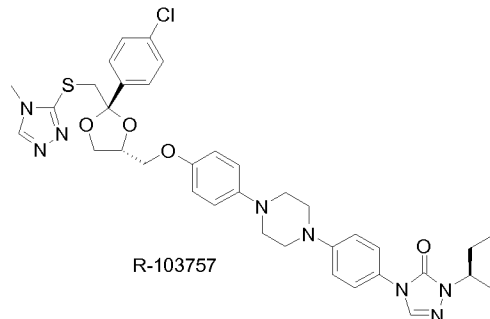
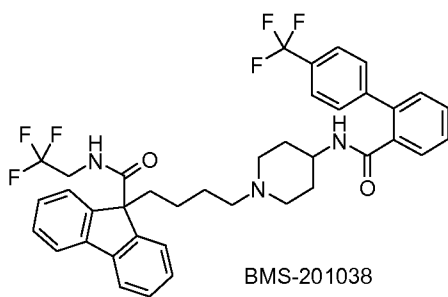
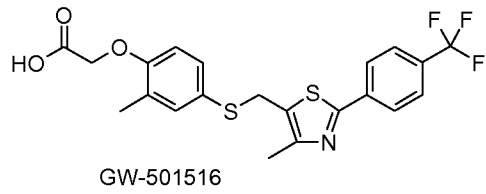
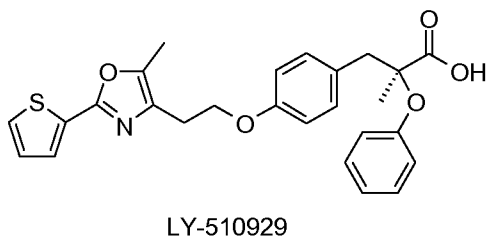
25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®]
(Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,
ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax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

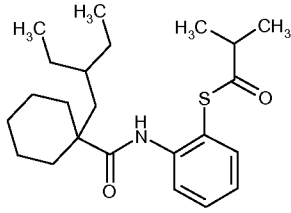
Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

- 5 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.

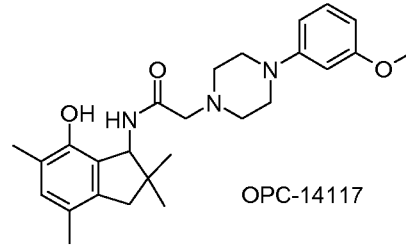


5

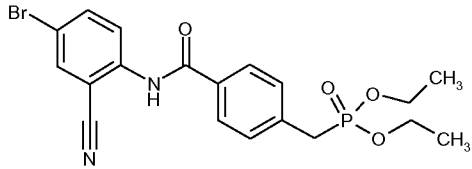




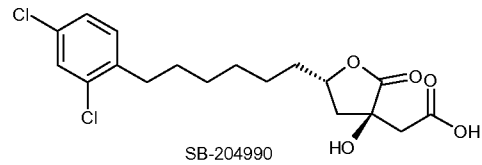
JTT-705



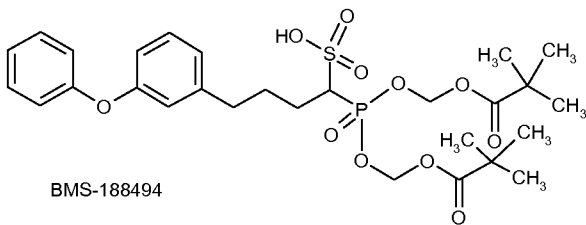
OPC-14117



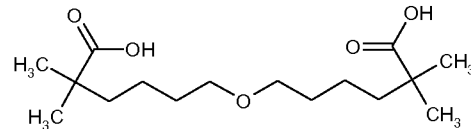
NO-1886



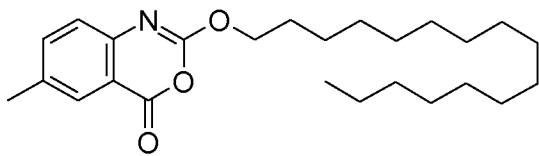
SB-204990



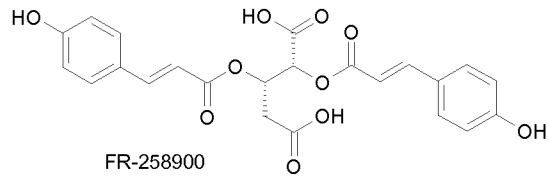
BMS-188494



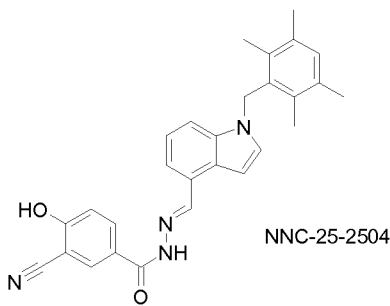
CI-1027



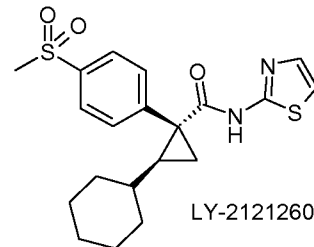
ATL-962



FR-258900

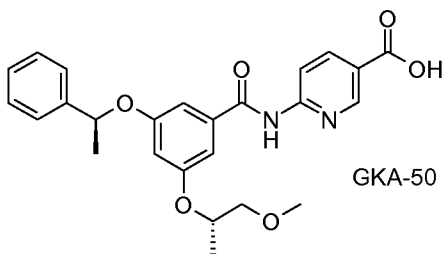


NNC-25-2504

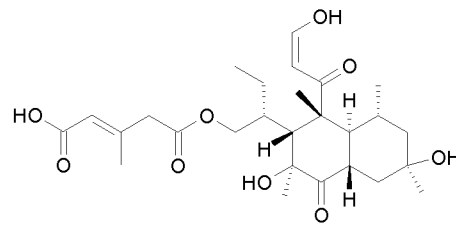


LY-2121260

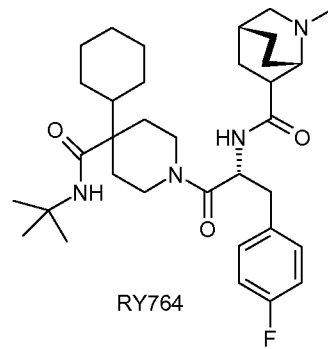
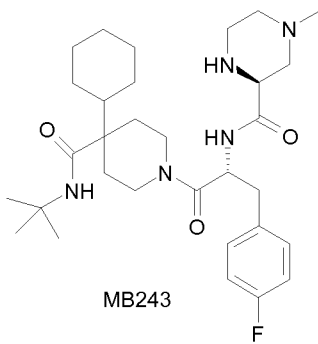
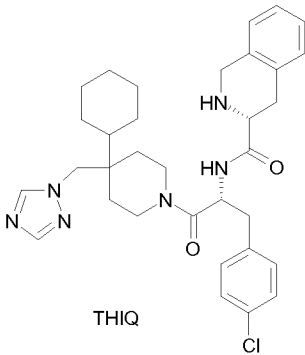
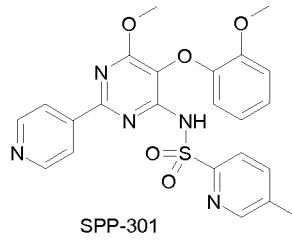
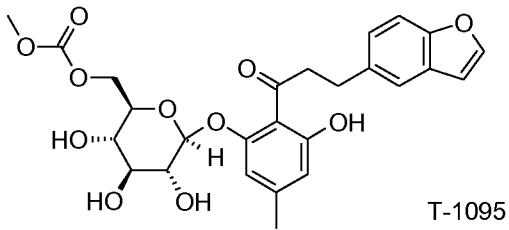
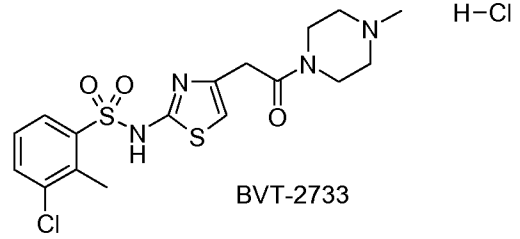
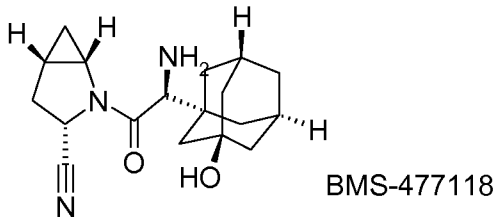
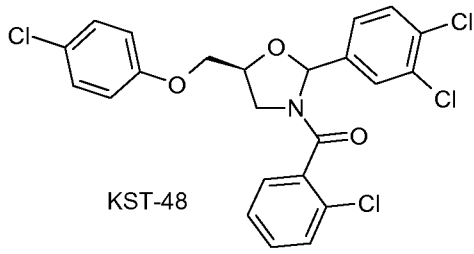
5

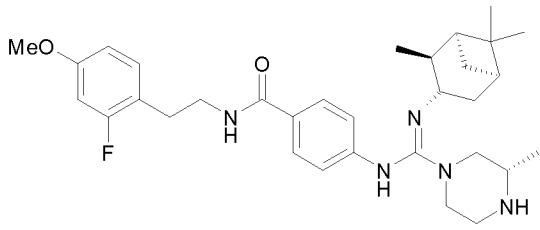


GKA-50

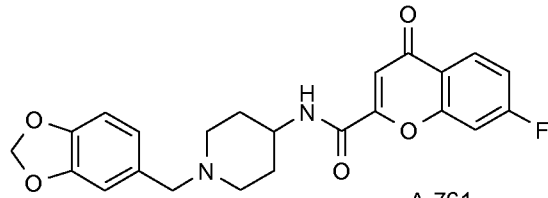


FR-225654

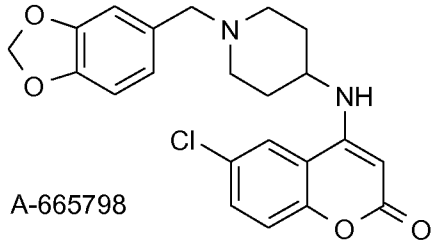




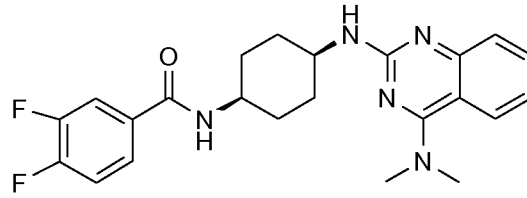
CHIR-785



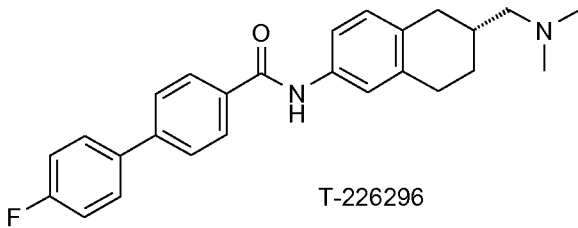
A-761



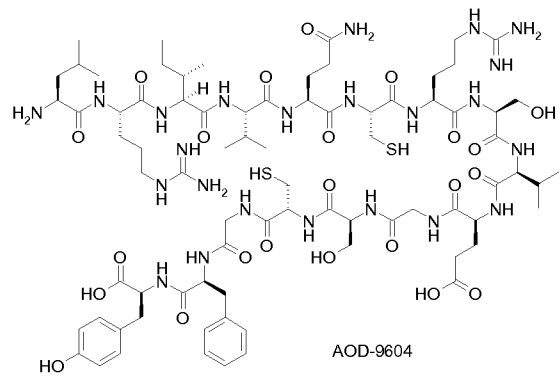
A-665798



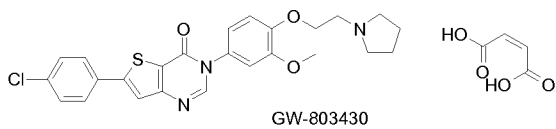
ATC-0175



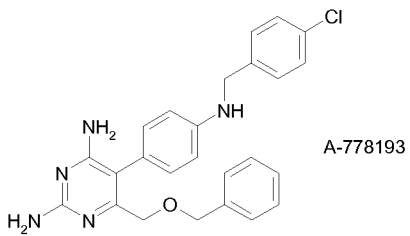
T-226296



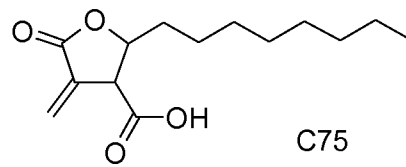
AOD-9604



GW-803430

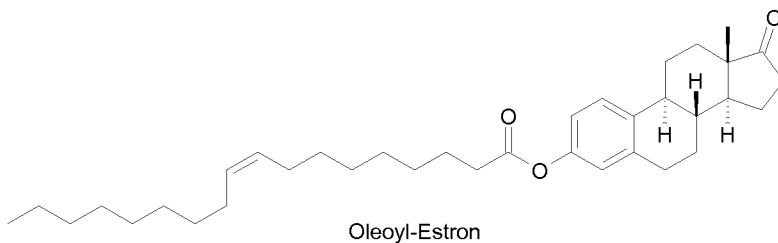


A-778193

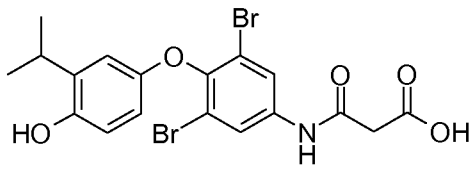


C75

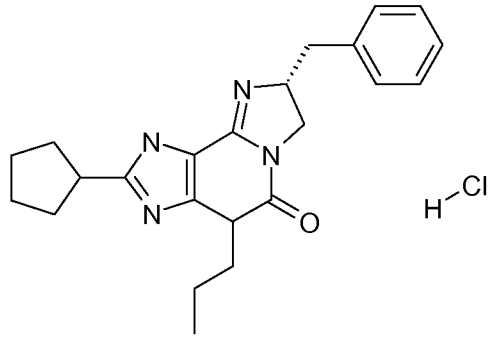
5



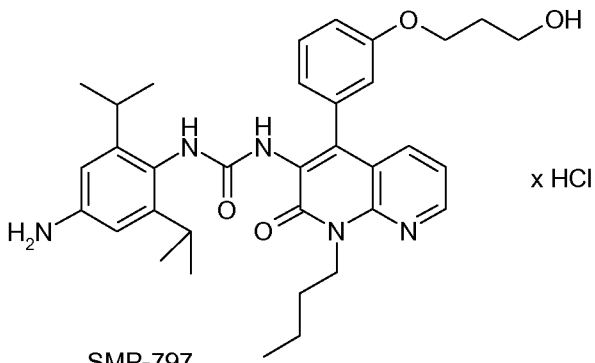
Oleoyl-Estron



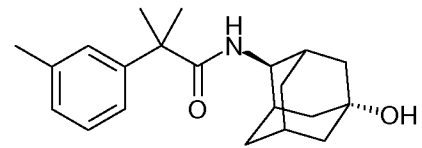
KB-2115



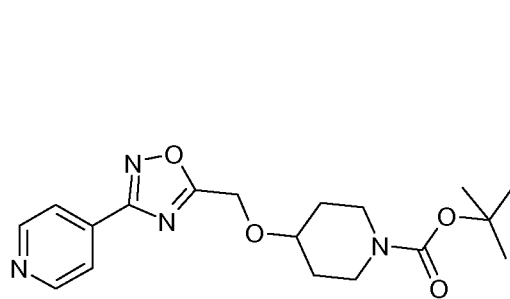
KCP-265



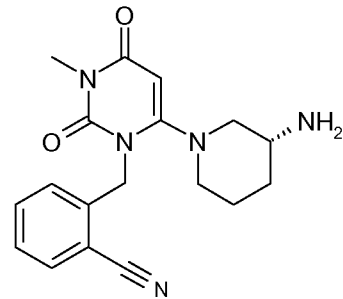
SMP-797



JNJ-25918646

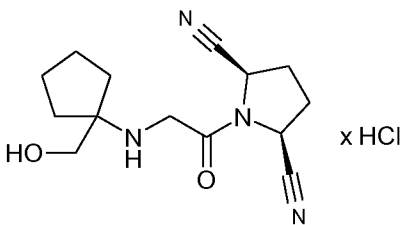


PSN-632408

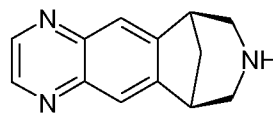


SYR-322

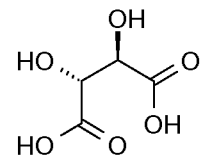
5

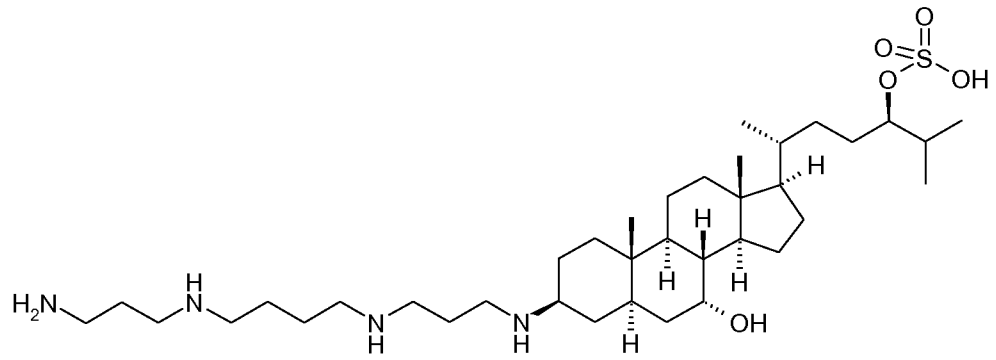


DP-893

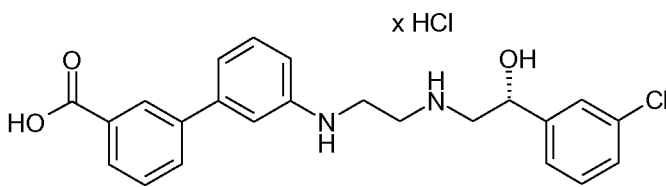


Varenicline Tartrat



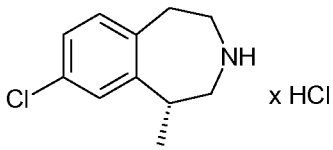


Trodusquemine



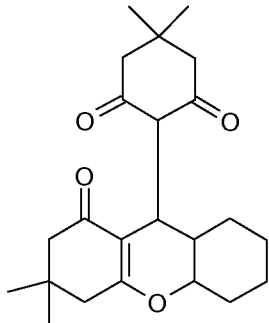
x HCl

Solabegron

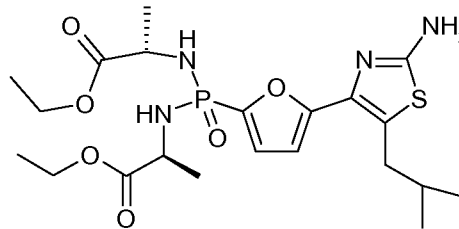


x HCl

Lorcaserin Hydrochlorid

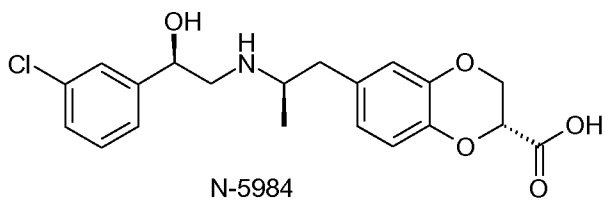


L-152804

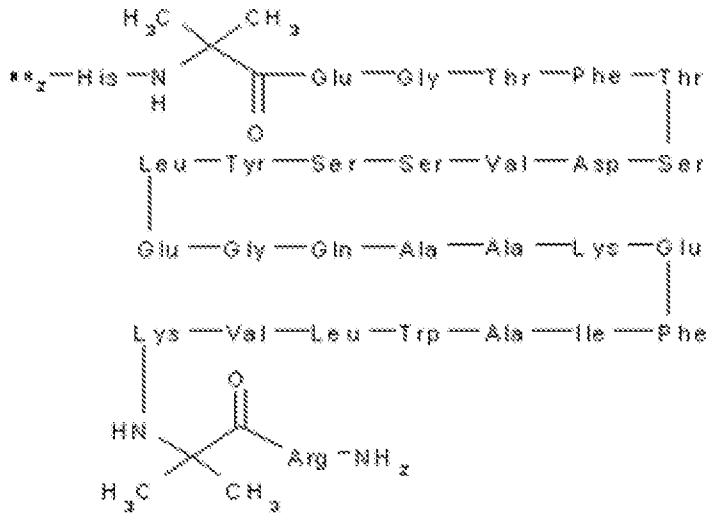


MB-06322
CS-917

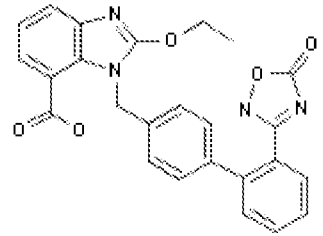
5



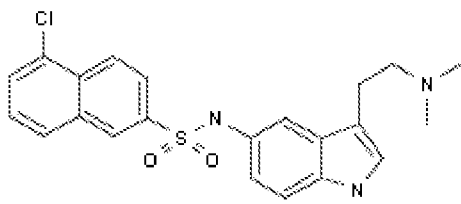
N-5984



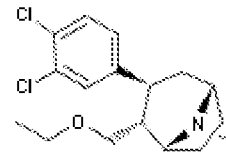
BIM-51077



TAK-536

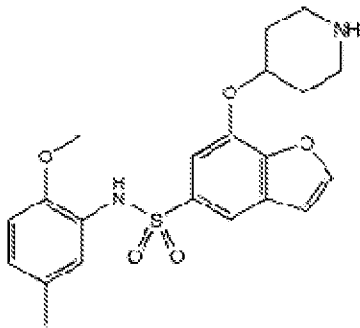


E-6837

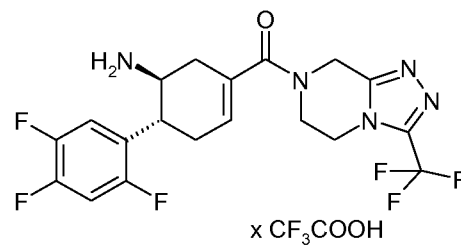


Tesofensine

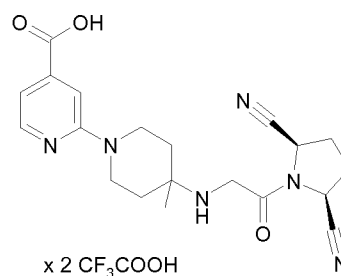
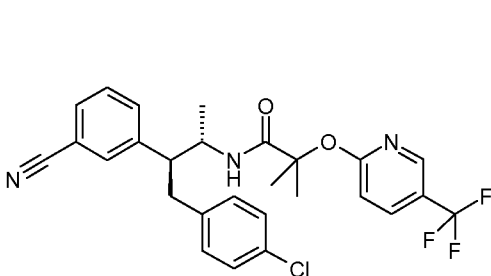
5



BVT-74316

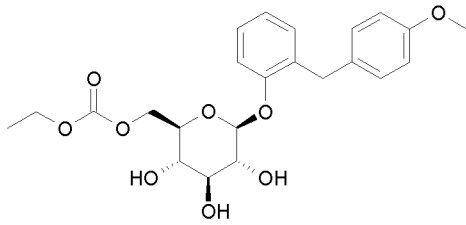


ABT-341



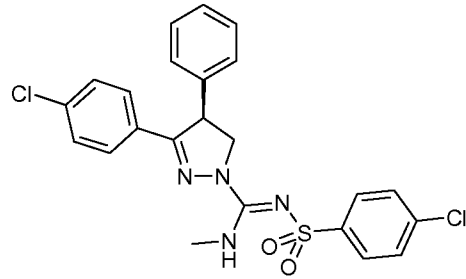
10

MK-0364



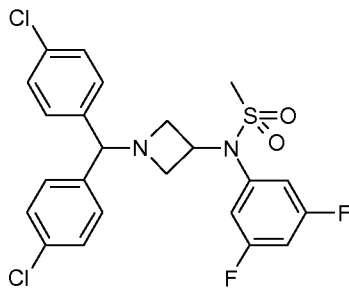
Sergliflozin

ABT-279

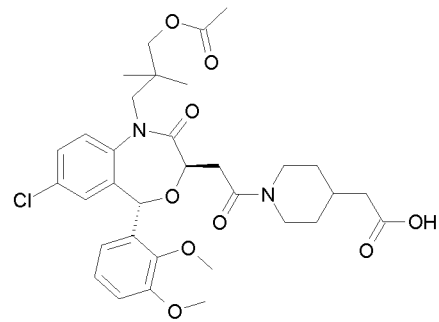


SLV-319

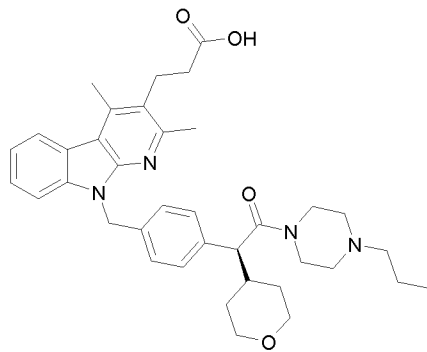
5



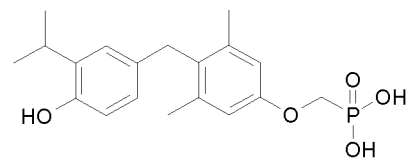
AVE 1625 (proposed INN: drinabant)



TAK-475 (Lapaquistat Acetat)

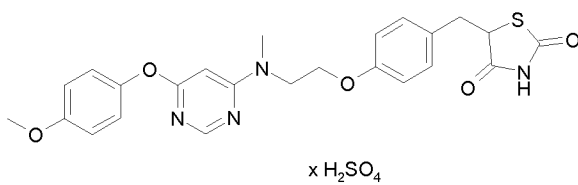


AS-1552133

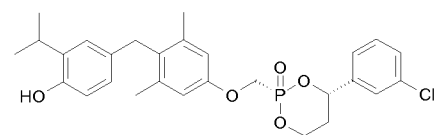


MB-07344

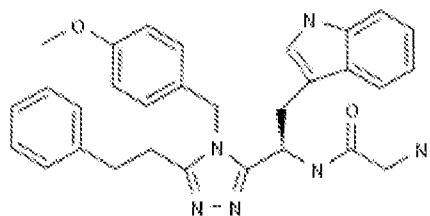
10



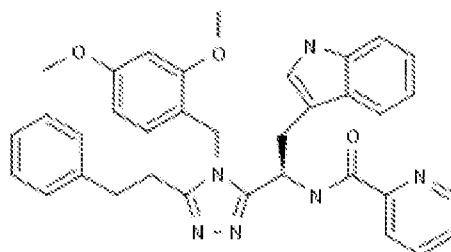
CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat)



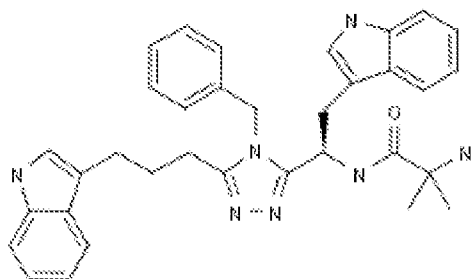
MB-07811



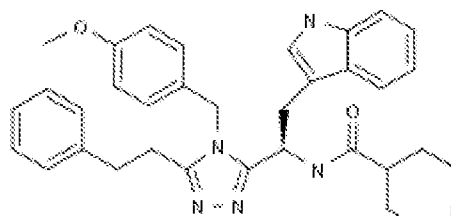
JMV-2959



JMV-3002

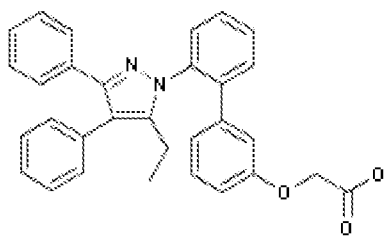


JMV-2810

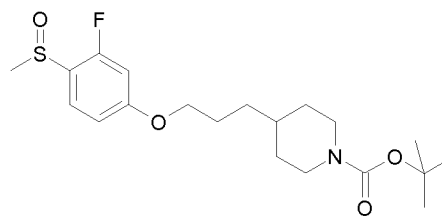


JMV-2951

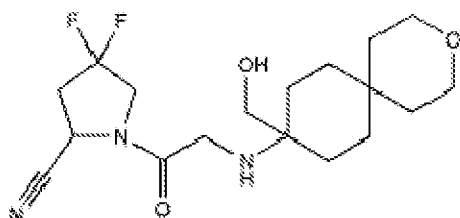
5



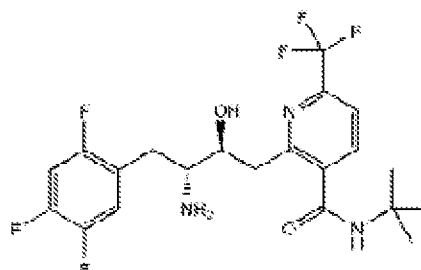
BMS-309403



PSN-119-1

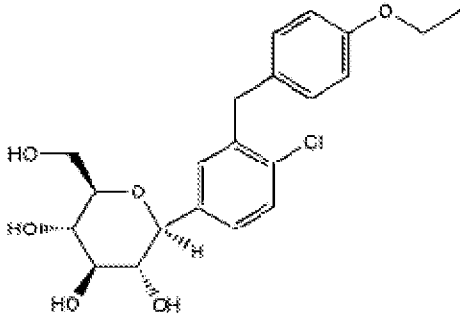


S-40755

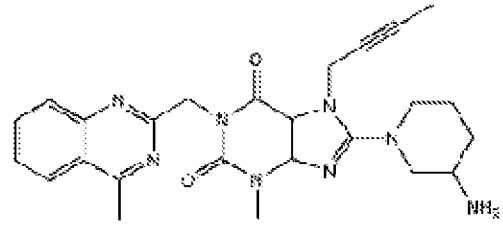


LY-2463665

10

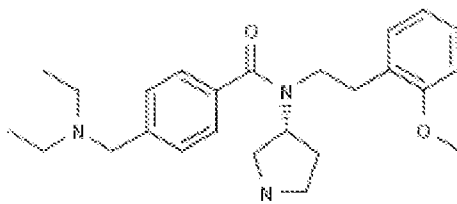


Dapagliflozin, BMS-512148

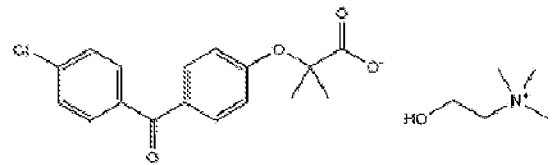


BI-1356

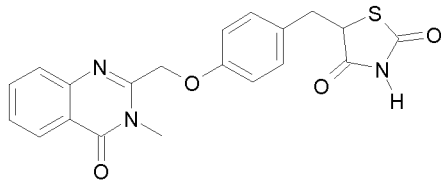
5



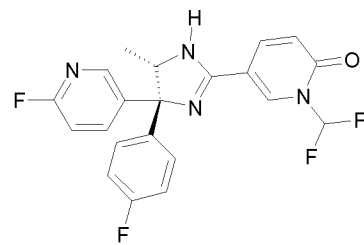
PF-429242



SLV-348

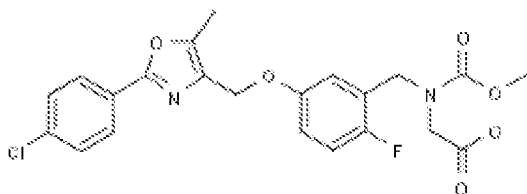


Balaglitazon

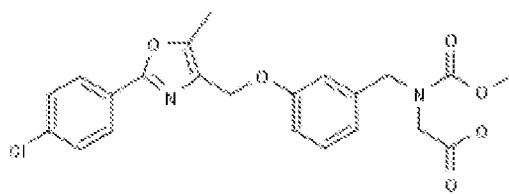


"NPY-5-BY"

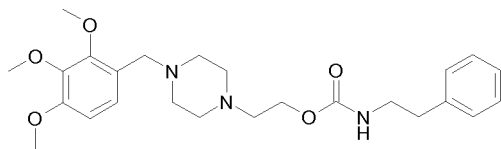
10



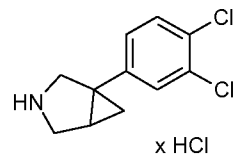
BMS-711939



BMS-687453

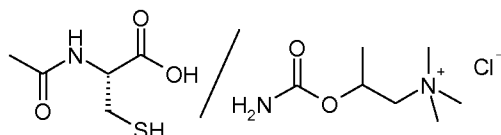


ST-3473

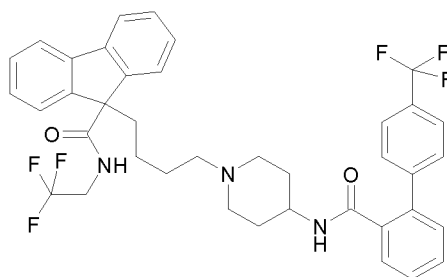


DOV-21947

5

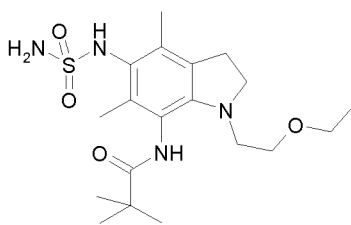


DM-71

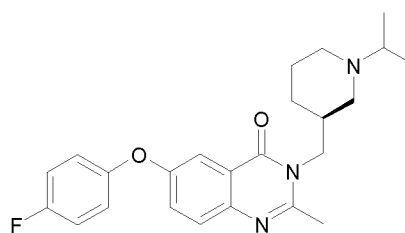


AEGR-733

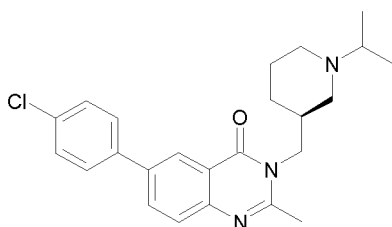
10



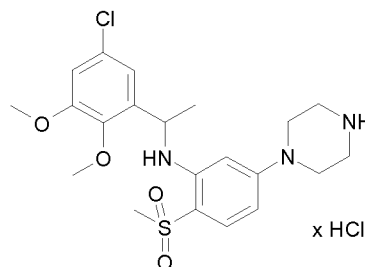
KY-382



YIL-781

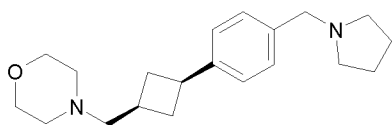


YIL-870

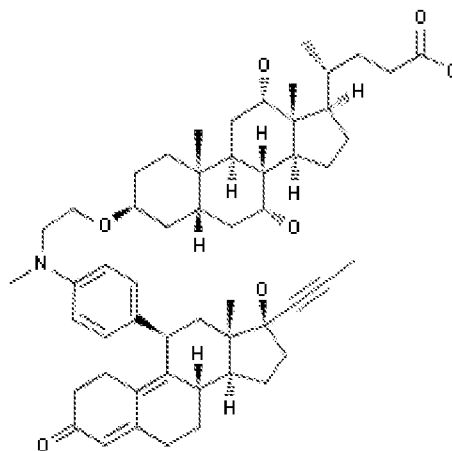


PRX-07034

15

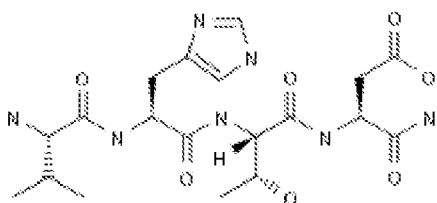


PF-00389027

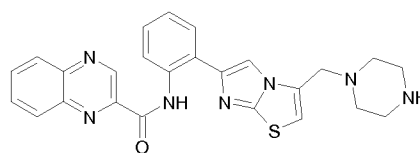


KB-3305

5

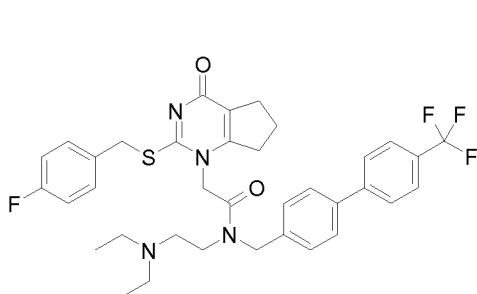


ISF-402

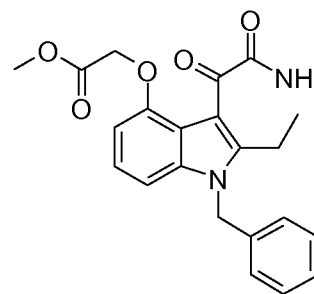


SRT-1720

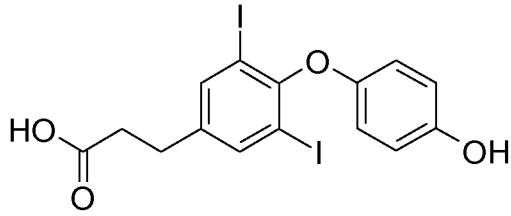
10



darapladib

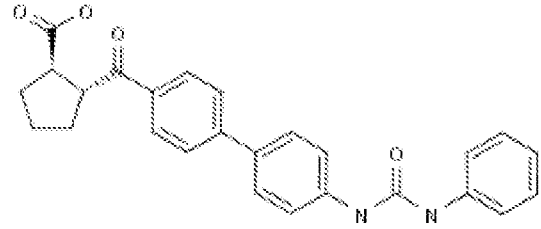


A-002



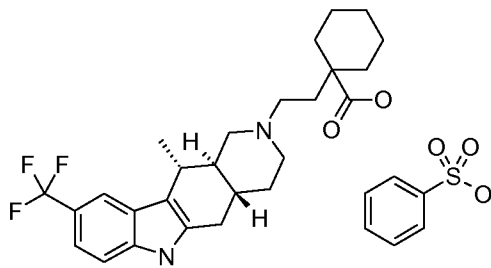
DITPA

WO2007137103

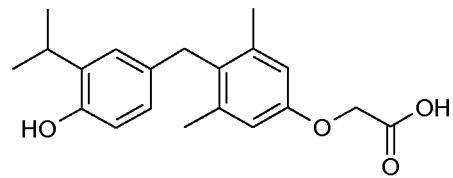


DGAT-1 Inhibitor aus

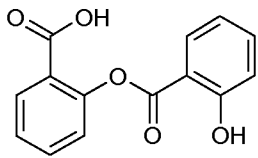
5



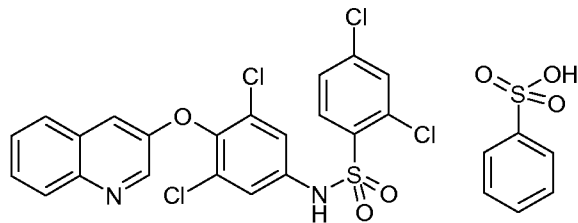
AMG-071



sobetirome

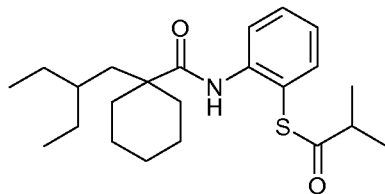


salsalate

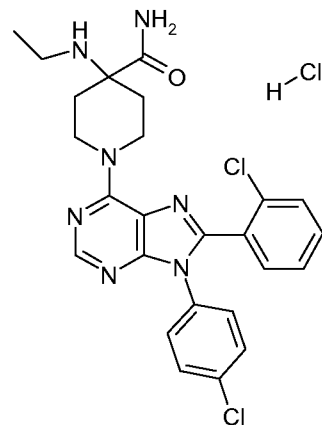


INT-131

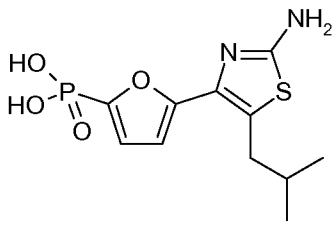
10



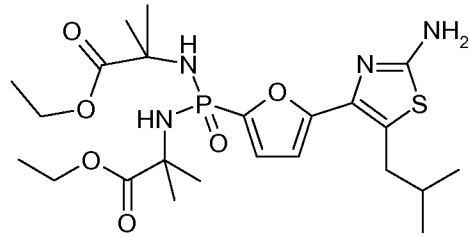
dalcetrapib



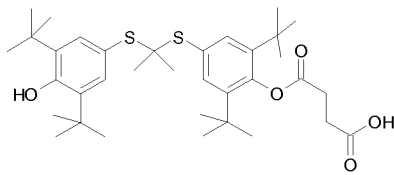
otenabant



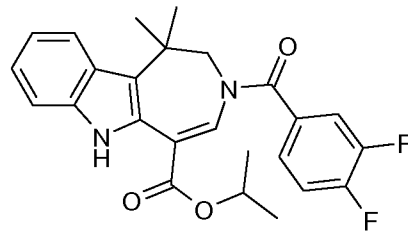
MB-07229



MB-07803

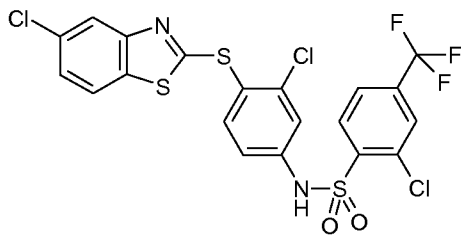


Succinobucol

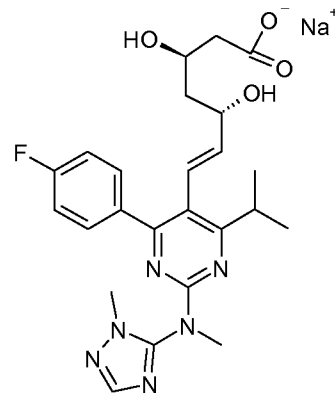


WAY-362450

5

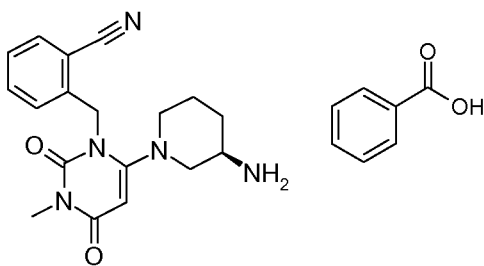


T-2384

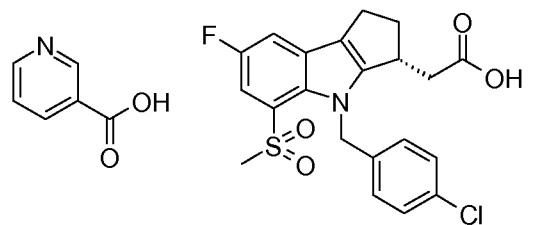


BMS-644950

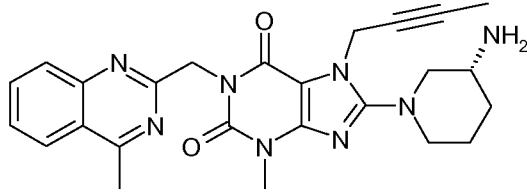
10



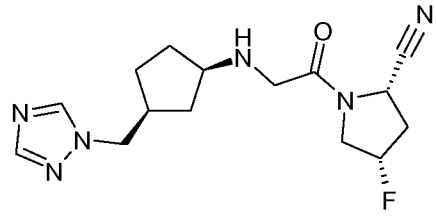
alogliptin benzoate



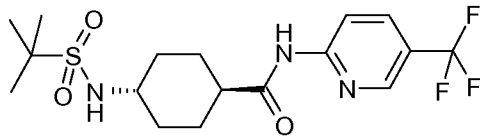
Nicotinsäure / Laropirant



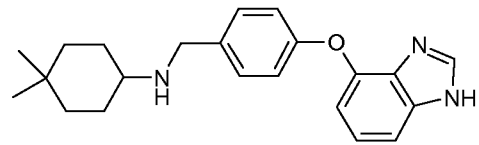
linagliptin



melogliptin

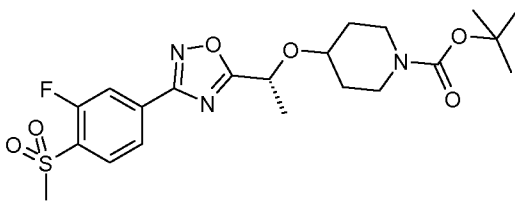


velneperit

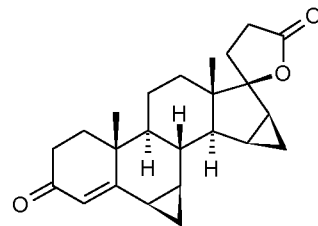


GSK-982

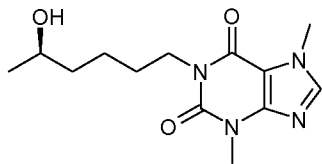
5



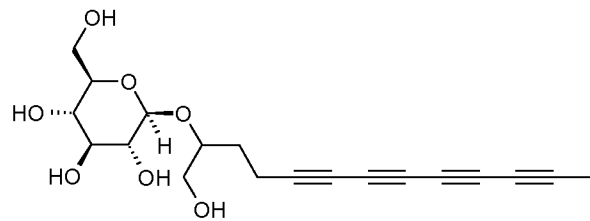
PSN-119-2



drospirenone

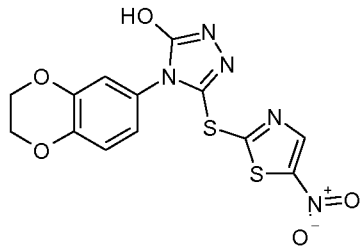


lisofylline

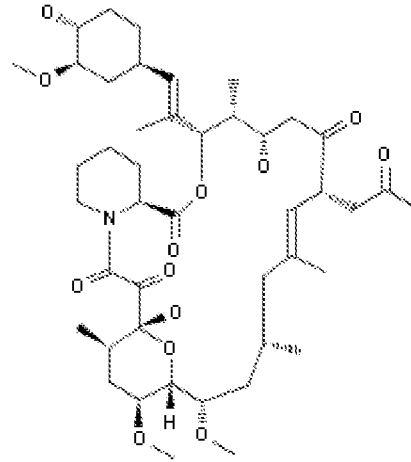


cytopiloin

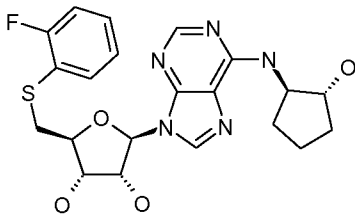
10



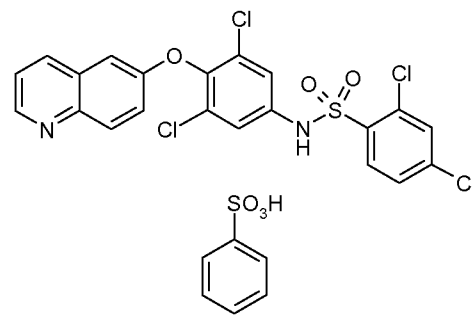
BI-78D3



FK-1706

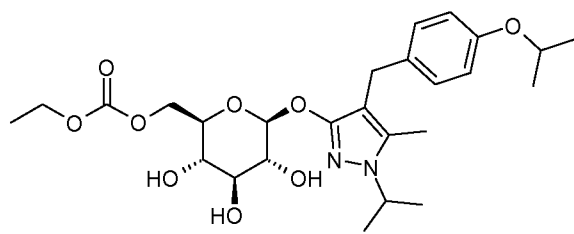


CVT-3619

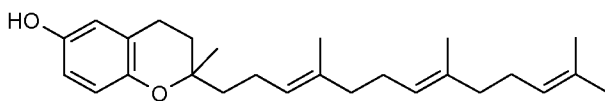


INT-131

5

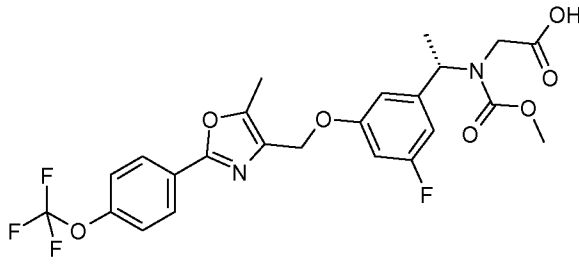


remogliflozin

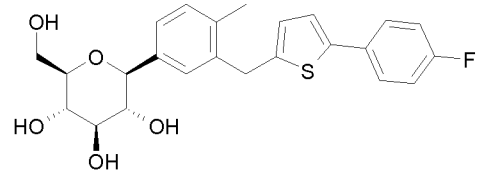


Tocotrienol

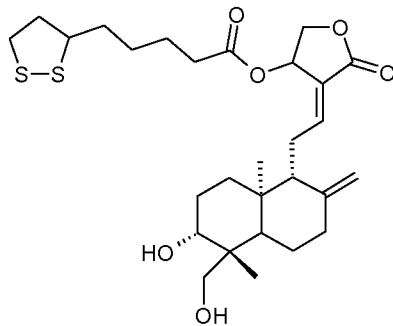
10



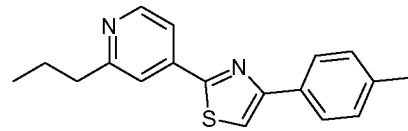
BMS-759509



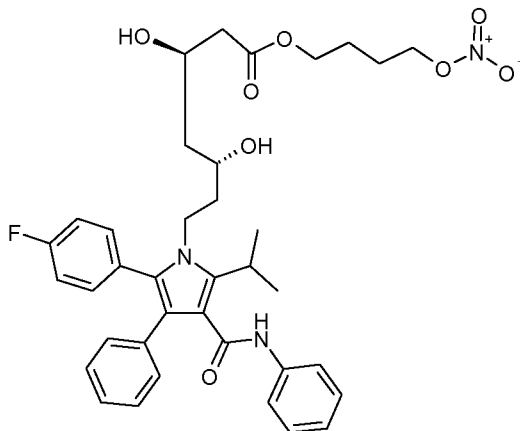
canagliflozin



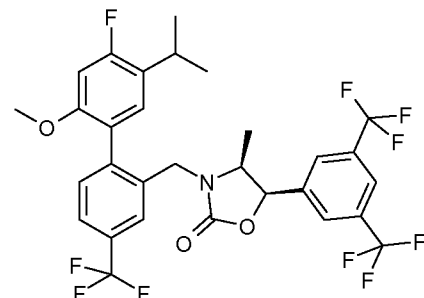
14-alpha-Lipoly-l-andrographolide (AL-1)



Fatostatin



NCX-6560



anacetrapib

- 10 Weiterhin sind folgende Wirkstoffe für Kombinationspräparate geeignet:
 Alle Antiepileptika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 15 genannt sind;
 alle Antihypertonika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 17 genannt sind;
 alle Hypotonika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 19 genannt sind;
 alle Antikoagulantia, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 20 genannt sind;
 15 alle Arteriosklerosemittel, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 25 genannt sind;

alle Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 27 genannt sind;

alle Diuretika und Durchblutungsfördernde Mittel, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 36 und 37 genannt sind;

5 alle Entwöhnungsmittel/Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 39 genannt sind;

alle Koronarmittel und Magen-Darm-Mittel, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 55 und 60 genannt sind;

10 alle Migränemittel, Neuropathiepräparate und Parkinsonmittel, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 61, 66 und 70 genannt sind.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

15 Hemmung der Transportaktivität des humanen natrium-abhängigen Glukosetransporters 2 (SGLT2, SLC5A2) *in vitro*

1. Klonierung eines Expressionsvektors für humanes SGLT2

Die cDNA für humanes SGLT2 wurde über molekularbiologische Standardmethoden
20 wie in Sambrook et al. (Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Second Edition) beschrieben, in den pcDNA4/TO Vektor (Invitrogen) eingebracht. Die anschließende Sequenzierung des Inserts ergab vollständige Identität mit den Basen 21 bis 2039 der von Wells et al. beschriebenen und in der GenBank Sequenzdatenbank hinterlegten Basensequenz für humanes SGLT2 (GenBank Accesion Nummer: M95549). Die
25 Basen 21 bis 2039 entsprechen der kompletten kodierenden Region des humanen SGLT2.

2. Herstellung einer rekombinanten Zelllinie mit induzierbarer Expression von humanem SGLT2

30 Der Expressionsvektor für humanes SGLT2 wurde mittels FuGene6-Lipofektion (Roche) in CHO-TREx Zellen (Invitrogen) eingeführt. Zur Selektion von Einzelzellklonen wurde dem Zellkulturmedium (Nutrient Mixture F-12 (Ham),

(Invitrogen) supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum (FBS Gold, PAA), 10µg/ml Blastocidin S (CN Biosciences), 100 Einheiten/ml Penicillin, 100 Einheiten/ml Streptomycin) 600µg/ml Zeocin (Invitrogen) zugesetzt. Die Funktionalität der aus der Selektion resultierenden Einzelzellklone wurde über deren Aufnahmeaktivität für radioaktiv markiertes Methyl- α -D-Glukopyranosid getestet. Derjenige Zellklon mit der höchsten Aufnahmeaktivität für Methyl- α -D-Glukopyranosid, nachfolgend CHO-TREx-hSGLT2 bezeichnet, wurde für die weiteren Experimente ausgewählt und weiterhin in Anwesenheit von 600µg/ml Zeocin kultiviert.

3. Messung der hemmenden Wirkung von Testsubstanzen auf die Aufnahme von Methyl- α -D-Glukopyranosid (α -MDG)

CHO-TREx-hSGLT2 Zellen wurden in einer Konzentration von 50000 Zellen pro Well in Cytostar-T Scintillating 96-Well Platten (Amersham Biosciences) in Zellkulturmedium ausgesät und für 24 h kultiviert. Die Expression des rekombinanten humanen SGLT2 wurde durch Zugabe von 1µg/ml Tetrazyklin für weitere 24 h induziert. Für α -MDG-Aufnahmeexperimente wurden die Zellen mit PBS gewaschen und anschließend für eine Stunde in Hungermedium (PBS supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum) bei 37°C gehungert. Nach einem weiteren Waschschrift mit Transport Assay Puffer (140mM Natriumchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5) wurden die Zellen für 15 min bei Raumtemperatur entweder in Abwesenheit oder Anwesenheit von Testsubstanzen unterschiedlicher Konzentration inkubiert. Die Testsubstanzen wurden ausgehend von einer 10mM Stammlösung in Dimethylsulfoxid entsprechend in Transport Assay Puffer verdünnt (40µl/Well). Das Assay wurde anschließend durch Zugabe von 10µl/Well einer Mischung aus radioaktiv markiertem Methyl- α -D-[U-¹⁴C]Glukopyranosid (Amersham) und unmarkiertem Methyl- α -D-Glukopyranosid (Acros) gestartet. Die Endkonzentration von Methyl- α -D-Glukopyranosid im Assay lag bei 50µM. Nach einer Inkubationszeit von 120 min bei 37°C wurde die Reaktion durch Zugabe von 50µl/Well 10mM Methyl- α -D-Glukopyranosid in Transport Assay Puffer (4°C) gestoppt und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität in einem MicroBeta Scintillation Microplate Reader (Wallac) bestimmt.

Die halbmaximale Hemmwirkung der Testsubstanzen (IC50 Wert) wurde folgendermaßen bestimmt:

- 5 1. Feststellung des Wertes für 0% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-haltigem Transport Assay Puffer.
2. Feststellung des Wertes für 100% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-freiem Transport Assay Puffer (140mM Cholinchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5).
- 10 3. Errechnung der prozentualen Hemmwerte derjenigen Messungen, die in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen von Testsubstanz durchgeführt wurden. Daraus konnte dann diejenige Konzentration der Testsubstanz ermittelt werden, welche die Aufnahme des Methyl- α -D-Glukopyranosids um 50% reduziert (IC50 Wert).

15

Literatur:

Wells et al. (1992) Am. J. Physiol. Vol. 263: F459-F465

- 20 Hemmung der Transportaktivität des humanen natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 (SGLT1, SLC5A1) *in vitro*:

1. Klonierung eines Expressionsvektors für humanes SGLT1

- 25 Die cDNA für humanes SGLT1 wurde über molekularbiologische Standardmethoden wie in Sambrook et al. beschrieben (Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd Edition), in den pcDNA4/TO Vektor (Invitrogen) eingebracht. Die anschließende Sequenzierung des Inserts ergab vollständige Identität mit den Basen 11 bis 2005 der von Hediger et al. beschriebenen (Hediger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 5748-5752.) und in der GenBank Sequenzdatenbank hinterlegten
- 30 Basensequenz für humanes SGLT1 (GenBank Accesion Nummer: M24847). Die Basen 11 bis 2005 entsprechen der kompletten kodierenden Region des humanen SGLT1.

2. Herstellung einer rekombinanten Zelllinie mit induzierbarer Expression von humanem SGLT1

Der Expressionsvektor für humanes SGLT1 wurde mittels FuGene6-Lipofektion

5 (Roche) in CHO-TRex Zellen (Invitrogen) eingeführt. Zur Selektion von Einzelzellklonen wurde dem Zellkulturmedium (Nutrient Mixture F-12 (Ham), (Invitrogen) supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum (BD Biosciences), 10µg/ml Blasticidin S (CN Biosciences), 100 Einheiten/ml Penicillin, 100 Einheiten/ml Streptomycin) 600µg/ml Zeocin (Invitrogen) zugesetzt. Die Funktionalität der aus der
10 Selektion resultierenden Einzelzellklone wurde über deren Aufnahmeaktivität für radioaktiv markiertes Methyl- α -D-Glukopyranosid getestet. Derjenige Zellklon mit der höchsten Aufnahmeaktivität für Methyl- α -D-Glukopyranosid, nachfolgend CHO-TRex-hSGLT1 bezeichnet, wurde für die weiteren Experimente ausgewählt und weiterhin in Anwesenheit von 600µg/ml Zeocin kultiviert.

15

3. Messung der hemmenden Wirkung von Testsubstanzen auf die Aufnahme von Methyl- α -D-Glukopyranosid (α -MDG)

CHO-TRex-hSGLT1 Zellen wurden in einer Konzentration von 50000 Zellen pro Loch in Cytostar-T Scintillating 96-Loch Platten (Amersham Biosciences) in

20 Zellkulturmedium ausgesät und für 24 h kultiviert. Die Expression des rekombinanten humanen SGLT1 wurde durch Zugabe von 1µg/ml Tetrazyklin für weitere 24 h induziert. Für α -MDG-Aufnahmeexperimente wurden die Zellen mit PBS gewaschen und anschließend für eine Stunde in Hungermedium (PBS supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum) bei 37°C gehungert. Nach einem weiteren Waschschrift mit
25 Transport Assay Puffer (140mM Natriumchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5) wurden die Zellen für 15 min bei Raumtemperatur entweder in Abwesenheit oder Anwesenheit von Testsubstanzen unterschiedlicher Konzentration inkubiert. Die Testsubstanzen wurden ausgehend von einer 10mM Stammlösung in Dimethylsulfoxid entsprechend in
30 Transport Assay Puffer verdünnt (40µl/Loch). Das Assay wurde anschließend durch Zugabe von 10µl einer Mischung aus radioaktiv markiertem Methyl- α -D-[U-¹⁴C]Glukopyranosid (Amersham) und unmarkiertem Methyl- α -D-Glukopyranosid

(Acros) gestartet. Die Endkonzentration von Methyl- α -D-Glukopyranosid im Assay lag bei 50 μ M. Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 μ l/Loch 10mM Methyl- α -D-Glukopyranosid in Transport Assay Puffer (4°C) gestoppt und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität in einem MicroBeta Scintillation Microplate Reader (Wallac) bestimmt. Die halbmaximale Hemmwirkung der Testsubstanzen (IC50 Wert) wurde folgendermaßen bestimmt:

4. Feststellung des Wertes für 0% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-haltigem Transport Assay Puffer.
5. Feststellung des Wertes für 100% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-freiem Transport Assay Puffer (140mM Cholinchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5).
6. Errechnung der prozentualen Hemmwerte derjenigen Messungen, die in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen von Testsubstanz durchgeführt wurden. Daraus konnte dann diejenige Konzentration der Testsubstanz ermittelt werden, welche die Aufnahme des Methyl- α -D-Glukopyranosids um 50% reduziert (IC50 Wert).

In vivo Pharmakologie: Bestimmung der urinären Glucoseausscheidung und diabetesbezogene Parameter in Ratten und Mäusen

Tiere

Alle durchgeführten Tierexperimente stehen im Einklang mit dem Deutschen Tierschutzgesetz, ebenso mit der internationalen Tiergesundheits-Gesetzen und Regulierungen.

Weibliche Wistar Ratten (11 Wochen alt, 160 to 180g schwer) und weibliche CD1 Mäuse (8 Wochen alt, 22 to 25g schwer) wurden vom kommerziellen Züchter, Charles River, Sulzfeld, Germany bezogen. Um sich vom Transport zu Erholen wurden den Tieren 1 Woche nach Ihrer Ankunft Zeit gegeben. 2 Ratten und 8 Mäuse wurden pro

Käfig (makrolon type 4) gehalten unter kontrollierten Bedingungen bei 23°C und 12:00h:12:00h Tag/Nacht-Rhythmus (Tag an, um 06:00 Uhr) mit *ad libitum* Zugang zu Futter (Ssniff standard lab chow) und Wasser. Für die Urinsammlung wurden die Tiere für 24h in Stoffwechsellkäfige überführt, mit Futter und Wasser *ad libitum*. Die

5 Urinsammlung wurde gestartet ab der Medikamentenapplikation (t = 0h) bis 6 Stunden (für frühe Effekte) und von 6 bis 24 Stunden (für späte Effekte). Ratten wurden einzeln in den Stoffwechsellkäfigen gehalten, Mäuse zu zwei Tieren. Für jede Dosierung und Kontrollgruppe wurden 4 bis 8 Tiere verwendet.

10 Herrichtung der Testverbindungen zur Verabreichung

Jede Verbindung wurde in Wasser gelöst, enthaltend 5% Solutol and 0.5% Tylose. Aus dieser Lösung wurden 5ml/kg oral verabreicht für Ratten und 20ml/kg für Mäuse.

Bestimmung der Dosisabhängigkeit

15 Die Verbindungen wurden oral verabreicht in den Dosen 3, 10 and 30 mg/kg. Urinvolumen (U_{vol}) und Uringlucosekonzentration wurden gemessen, um die Urinäre Glucoseausscheidung (UGE, urinary glucose excretion) zu bestimmen, welche sich nach der Formel: $UGE = \text{Urinary glucose concentration} \times U_{vol} \times (180 / 1000)$ errechnet. Die Dosis-Response Kurven für die UGE, ausgedrückt als g glucose/kg/24h, wurden

20 durch Regressionsanalyse berechnet. Die ID_{50} (mg/kg) Werte wurden errechnet aus den korrespondierenden Regressionsgeraden, basierend auf 50% Inhibition der maximalen Nierenglucosefiltration (RGF, renal glucose filtration) der unbehandelten gesunden Tiere. Die RGF wurde nach der Formel $RGF = GFR \times$

25 $C_{Crea\ serum}$ ist. $C_{Crea\ urine} / C_{Crea\ serum}$ ist.

Analytische Methoden und Chemikalien

Blut und Glucose aus dem Urin wurden enzymatisch mit einem kommerziell erhältlichen Test bestimmt: mit einem Hitachi 912 f (Gluco-quant[®] Glucose/HK kit,

30 Roche, Germany). Creatinine in Serum und Urin wurde analysiert mit Crea plus, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany. Urinelectrolyte (Na^+ , K^+ , PO_4^{2-} , Cl^- ,

Ca²⁺) wurden flammenphotometrisch bestimmt mit einem Photometer EFOX 5053 (Eppendorf).

UGE ID₅₀ in [μM]

5 Bsp.

36 25 [μM]

46 93 [μM]

10

Tabelle 1

IC₅₀ Werte von Testsubstanzen (μM)

[in vitro Testung der Aufnahme von Methyl- α -D-Glukopyranosid]

Bsp.	IC ₅₀ SGLT 2 [μM]	IC ₅₀ SGLT 1 [μM]
1 *	0,734	
2 *	0,336	
3	0,665	
4	0,340	
5	0,12	
6	4,6	
7	1,7	
8	20	
9	3,6	
10	0,539	
11 *	0,136	
12	0,062	
13	0,162	
14	8	
15	0,047	14

16	0,040	
17	48	
18	0,300	
19	0,237	
20	0,420	
21	0,505	
22	0,117	
23	0,165	
24	37	
25	0,044	
26	0,068	
27	9	
28	11	
29	0,096	
30	0,037	4,8
31	32	
32	3,5	
33	0,443	
34	>1	
35	>1	
36	0,015	13
37	0,136	
38	0,065	
39	2,490	
40	0,652	
41	0,069	
42	0,059	
43	0,086	
44	0,095	
45	0,113	
46	0,034	9,6

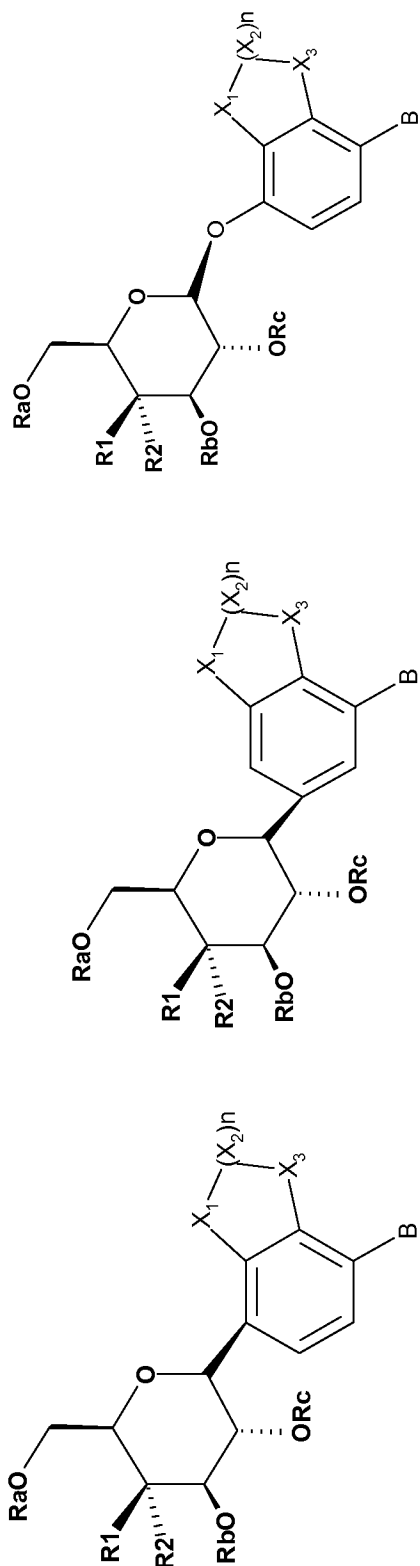
47	-	
48	-	
49	-	
50	50	9
51	0,86	16
52	40	>100
53	1	>100
54	20	>100
55	0,81	10
56	>100	>100

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

5

In der Spalte „Stereozentrum“ der Tabelle 2 ist vermerkt, in welcher Konfiguration – CH(R3)- vorliegt. Wird keine Angabe gemacht, so liegt ein Racemat vor.

10 Mit * gekennzeichnete Beispiele sind Referenzbeispiele.



IV

III

II

Formel:

Tabelle 2

Bsp	A	R1, R2	Formel	X1-(X2)n-X3	Stereo-zentrum	B	R4	Ra, Rb, Rc
1 *	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		H	C ₂ H ₅	H, H, H
2 *	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -CH ₂ -		H	C ₂ H ₅	H, H, H
3	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		H	C ₂ H ₅	H, H, H
4	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -		H	C ₂ H ₅	H, H, H
5	-	H, OH	II	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(R3)-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
6	-	H, OH	II	-CH ₂ -CH ₂ -CH(R3)-		H	C ₂ H ₅	H, H, H

7	-	H, OH	II		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(R ₃)-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
8	-	H, OH	II		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(R ₃)-		Cl	C ₂ H ₅	H, H, H
9	-	H, OH	II		-O-CH ₂ -CH ₂ -CH(R ₃)-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
10	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-CH ₂ -CH ₂ -O-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
11 *	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-CH ₂ -O-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
12	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-CH ₂ -CH ₂ -S-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
13	-	H, OH	III		-CH ₂ -CH(R ₃)-CH ₂ -S-	S	H	OCH ₃	H, H, H
14	-	H, OH	III		-CH ₂ -CH(R ₃)-CH ₂ -S-	R	H	OCH ₃	H, H, H
15	-	H, OH	III		-CH ₂ -CH(R ₃)-CH ₂ -S-	S	H	C ₂ H ₅	H, H, H
16	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -O-	S	H	C ₂ H ₅	H, H, H
17	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -O-	R	H	C ₂ H ₅	H, H, H
18	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -O-		H	CH ₃	H, H, H
19	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -O-		H	C ₃ H ₇	H, H, H
20	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -O-		H	OCH ₃	H, H, H
21	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -O-		H	O C ₂ H ₅	H, H, H
22	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -O-		H	OCH(CH ₃) ₂	H, H, H
23	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -O-		H	C(CH ₃) ₃	H, H, H
24	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -O-		H	3-C ₂ H ₅	H, H, H
25	-	H, OH	III		-CH(R ₃)-O-CH ₂ -S-	S	H	C ₂ H ₅	H, H, H

26	-	H, OH	III	-CH(R3)-S-CH ₂ -O-	S	H	C ₂ H ₅	H, H, H
27	-	H, OH	III	-CH(R3)-O-CH ₂ -CH ₂ -S-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
28	-	H, OH	III	-CH(R3)-S-CH ₂ -CH ₂ -S-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
29	-	H, OH	III	-CH(R3)-O-CH ₂ -		H	C ₂ H ₅	H, H, H
30	-	H, OH	III	-CH(R3)-S-CH ₂ -	S	H	C ₂ H ₅	H, H, H
31	-	H, OH	III	-CH(R3)-SO ₂ -CH ₂ -	S	H	C ₂ H ₅	H, H, H
32	-	H, OH	III	-CH ₂ -O-CH(R3)-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
33	-	H, OH	III	-CH(R3)-O-CH ₂ -S-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
34	-	H, OH	II	-O-C(CH ₃) ₂ -O-CH(R3)-		Cl	C ₂ H ₅	H, H, H
35	-	H, OH	III	-N(R3)-CH ₂ -CH ₂ -S-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
36	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -S-	S	H	C ₂ H ₅	H, H, H
37	-	H, OH	III	CH ₂ -CH(R3)-S-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
38	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -S-	R	H	C ₂ H ₅	H, H, H
39	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -SO ₂ -	S	H	C ₂ H ₅	H, H, H
40	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -SO-	S	H	C ₂ H ₅	H, H, H
41	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -S-	S	H	CH(CH ₃) ₂	H, H, H
42	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -S-	S	H	CH ₃	H, H, H
43	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -S-	S	H	C ₃ H ₇	H, H, H
44	-	H, OH	III	-CH(R3)-CH ₂ -S-	S	H	OC ₂ H ₅	H, H, H

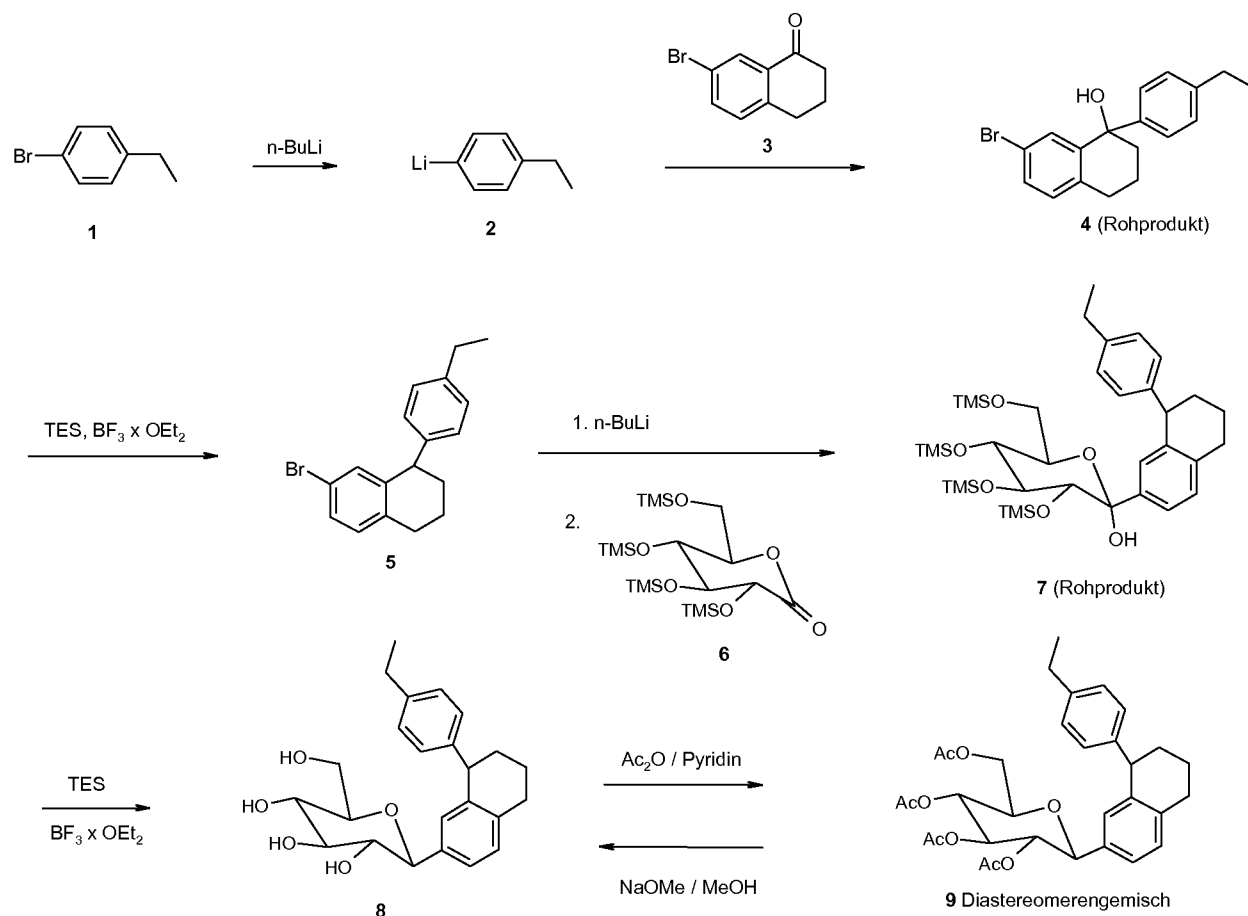
45	-	H, OH	III		-CH ₂ -CH(R3)-S-		H	OCH ₃	H, H, H
46	-	H, OH	III	S	-CH(R3)-CH ₂ -S-		H	OCH ₃	H, H, H
47	-	H, F	III	S	-CH(R3)-CH ₂ -S-		H	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅ , H, H
48	-	H, F	III	S	-CH(R3)-CH ₂ -S-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
49	-	F, F	III	S	-CH(R3)-CH ₂ -S-		H	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅ , H, H
50	-	F, F	III		-CH(R3)-O-CH ₂ -O-		H	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅ , H, H
51	-	H, F	III		-CH(R3)-O-CH ₂ -O-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
52	-	F, F	III		-CH(R3)-O-CH ₂ -O-		H	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅ , H, H
53	-	F, F	III		-CH(R3)-O-CH ₂ -O-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
54	-	H, OH	III		-CH(R3)-O-CH ₂ -O-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
55	O	H, OH	IV	S	-CH(R3)-O-CH ₂ -O-		H	C ₂ H ₅	H, H, H
56	O	H, OH	IV	R	-CH(R3)-O-CH ₂ -O-		H	C ₂ H ₅	H, H, H

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch nach an sich bekannten chemischen Verfahren, wie vorstehend im Stande der Technik beschrieben hergestellt werden.

Nachfolgend wird die Herstellung der Beispiele detailliert beschrieben.

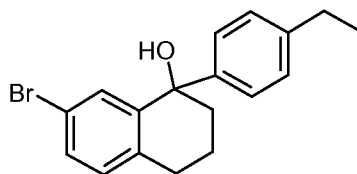
10 Beispiel 1 (Verbindung 8)

Syntheschema 1



15

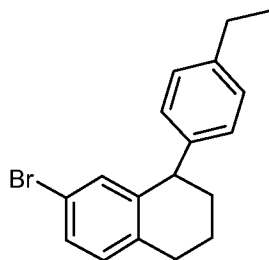
Synthese von Verbindung 4



4

4.0 g (21.6 mmol) 1-Brom-4-ethyl-benzol **1** werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und auf -78°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 11 ml einer 2.6 molaren n-Butyllithium Lösung in Toluol (28.6 mmol) wird die Reaktionslösung 20 Minuten bei -78°C gerührt. Zu der Reaktionslösung wird dann eine Lösung von 4.9 g (21.6 mmol) des Bromid's **3** in 30 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C gerührt. Die Lösung wird auf 50 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Man erhält 6.75 g Rohprodukt **4** als farbloses Öl.

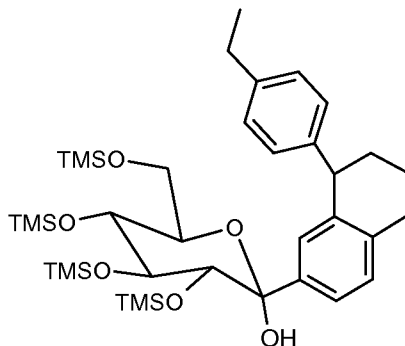
Synthese von Verbindung **5**



5

6.75 g Rohprodukt **4** werden in 100 ml Acetonitril und 17 ml Triethylsilan gelöst. Nach Zugabe von 4 ml Bortrifluoridetherat läßt man die Reaktionslösung 1 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 100 ml Wasser und 150 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/15 bis 1/6) getrennt. Man erhält 3.3 g (48% Ausbeute über 2 Stufen) Aglykon **5** als farbloses Öl.

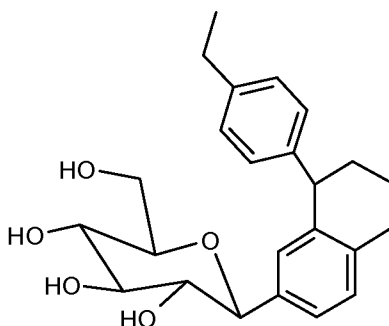
Synthese von Verbindung 4



7 (Rohprodukt)

1.5 g (4.8 mmol) Verbindung 5 werden in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und auf -78°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 2 ml einer 2.6 molaren n-Butyllithium Lösung in Toluol (5.2 mmol) wird die Reaktionslösung 10 Minuten bei -78°C gerührt. Zu der Reaktionslösung wird dann eine Lösung von 3.2 g (6.8 mmol) des Laktons 6 (BMS Patent US 2003/0114390 A1) in 10 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C gerührt. Die Lösung wird auf 30 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 30 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Man erhält 3.9 g Rohprodukt 7 als farbloses Öl.

15 Synthese von Verbindung 8

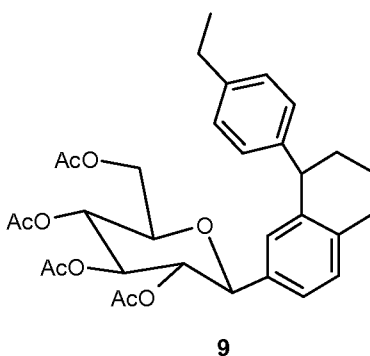


8

3.9 g Rohprodukt 7 werden in 40 ml Acetonitril und 3.5 ml Triethylsilan gelöst und auf -40°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 2.5 ml Bortrifluoridetherat lässt man die Reaktionslösung 30 Minuten

bei -40°C rühren. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid /Methanol/conz.Amoniak, 30/5/1) getrennt. Man erhält 635 mg (33 % Ausbeute über 3 Stufen) C-Glykosid **8** (Beispiel **1**) als farbloser Feststoff. Dieses Produkt ist noch mit Nebenprodukten verunreinigt und wird durch Peracylierung-Chromatographie-Entschützung-Chromatographie weiter gereinigt.

10 Synthese von Verbindung **9**



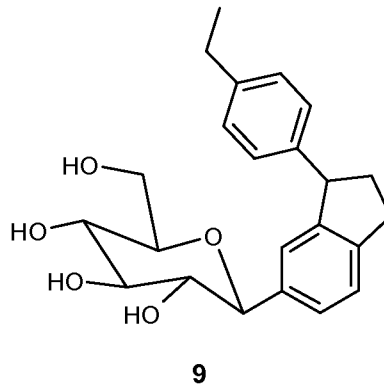
Zum peracylieren wird das erhaltene C-Glykosid **8** (600 mg) mit 8 ml Pyridin und 8 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 1 Stunde bei 50 °C gehalten. Dann wird 2 mal mit 30 ml Toluol eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/2 bis 1/2) gereinigt. Man erhält 242 mg (28 % Ausbeute) Verbindung **9** als farbloser Feststoff. $C_{32}H_{38}O_9$ (566.65), MS(ESI⁺) 584.30 (M + NH₄⁺).

Synthese von Verbindung **8** (Beispiel **1**)

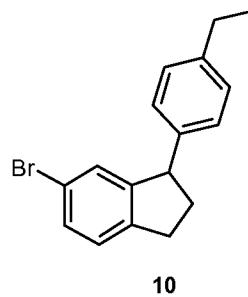
230 mg (0.40 mmol) Peracylverbindung **9** werden in 0.5 ml Methylenchlorid und 10 ml Methanol aufgenommen und mit 0.15 ml 1 M NaOMe/MeOH versetzt. Nach einer Stunde wird mit 0.3 ml 0.5 M methanolischer HCl neutralisiert, eingeeengt und der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid /Methanol/conz.Amoniak, 30/5/1) getrennt. Man erhält 142 mg (88 % Ausbeute) C-Glykosid **8** (Beispiel **1**) als farbloser Feststoff. Bei nicht angegebener Stereochemie handelt es sich bei den beschriebenen Verbindungen um 1:1 Mischungen der

entsprechenden Diastereomeren bezogen auf das Aglykon. $C_{24}H_{30}O_5$ (398.50),
MS(ESI⁺) 397.22 (M - H₂O + NH₄⁺).

5 Beispiel 2 (Verbindung 9)

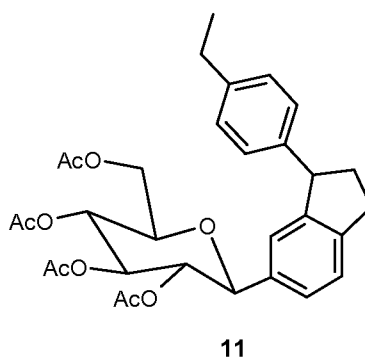


Synthese von Verbindung 10



Das Bromid **10** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend
10 von 4-Brom-ethylbenzol und 6-Brom-1-indan-1-on, mit ähnlichen Ausbeuten
hergestellt.

Synthese von Verbindung 11



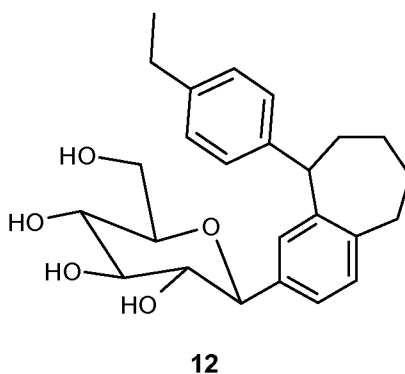
Das peracylierte C-Glykosid **11** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{31}H_{36}O_9$ (552.63), MS(ESI⁺) 553.24 (M + H⁺).

5 Synthese von Verbindung **9**

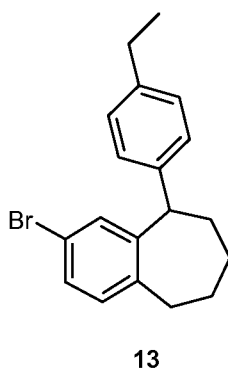
Nach Deacylierung von Verbindung **11** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **9** (Beispiel **2**) als farbloser Feststoff. $C_{23}H_{28}O_5$ (384.48), MS(ESI⁺) 769.41 (2 x M + H⁺).

10

Beispiel **3** (Verbindung **12**)

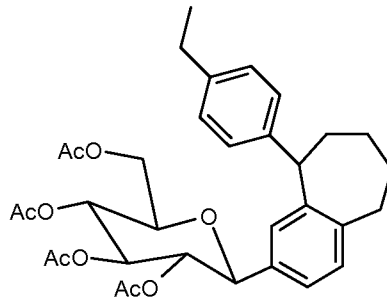


Synthese von Verbindung **13**



- 15 Das Bromid **13** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 8-Bromobenzo[b]cycloheptan-1-on (Synthetic Communications, 24 (19), 2777-88; 1994), mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

Synthese von Verbindung **14**



14

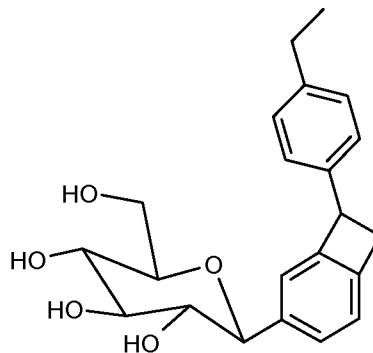
Das peracylierte C-Glykosid **14** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

5 Synthese von Verbindung **12**

Nach Deacylierung von Verbindung **14** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glycosid **12** (Beispiel **3**) als farbloser Feststoff. $C_{25}H_{32}O_5$ (412.53), MS(ESI⁺) 825.48 (2 x M + H⁺).

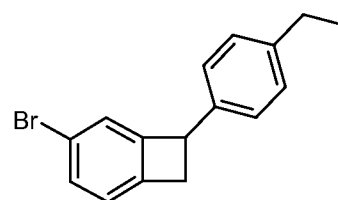
10

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



15

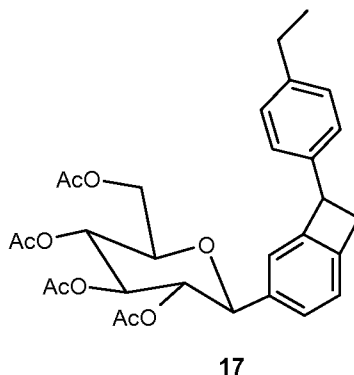
Synthese von Verbindung **16**



16

Das Bromid **16** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 5-Bromobenzo[b]cyclobutan-1-on (Tetrahedron Letters 42 (2001) 8147-49), mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

5 Synthese von Verbindung **17**



Das peracylierte C-Glykosid **17** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{30}H_{34}O_9$ (538.60), MS(ESI⁺) 556.25 (M + NH₄⁺).

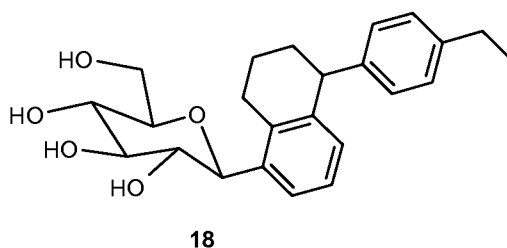
10

Synthese von Verbindung **15**

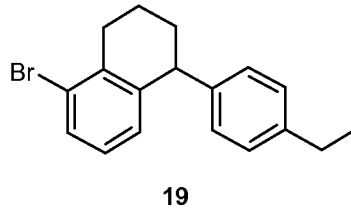
Nach Deacylierung von Verbindung **17** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **15** (Beispiel **4**) als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{26}O_5$ (370.45), MS(ESI⁺) 371.21 (M + H⁺).

15

Beispiel **5** (Verbindung **18**)

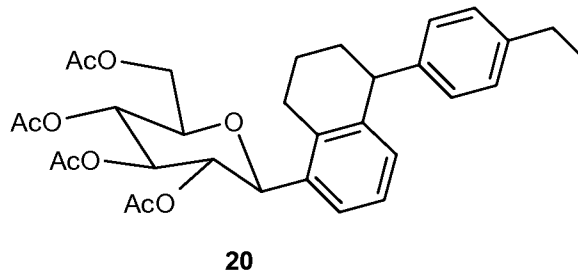


Synthese von Verbindung **19**



Das Bromid **19** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 5-Brom-1-tetralone, mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

5 Synthese von Verbindung **20**



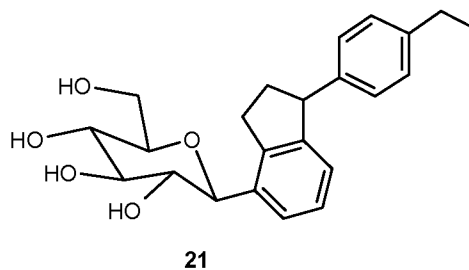
Das peracylierte C-Glykosid **20** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

10 Synthese von Verbindung **18**

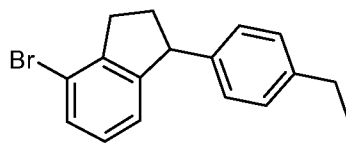
Nach Deacylierung von Verbindung **20** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **18** (Beispiel **5**) als farbloser Feststoff. $C_{24}H_{30}O_5$ (398.50), MS(ESI⁺) 416.34 (M + NH₄⁺).

15

Beispiel **6** (Verbindung **21**)

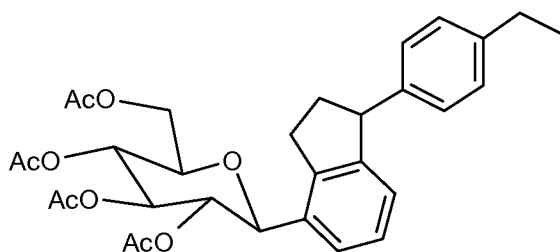


Synthese von Verbindung **22**

**22**

Das Bromid **22** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 4-Brom-indan-1-on, mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

5 Synthese von Verbindung **23**

**23**

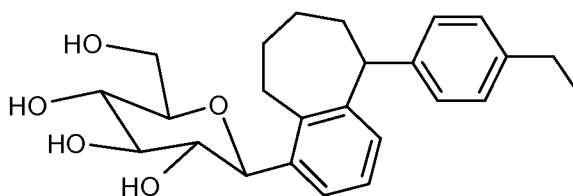
Das peracylierte C-Glykosid **23** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

10 Synthese von Verbindung **21**

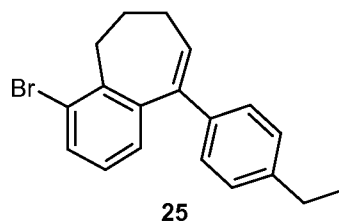
Nach Deacylierung von Verbindung **23** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **21** (Beispiel **6**) als farbloser Feststoff. $C_{23}H_{28}O_5$ (384.48), MS(ESI⁺) 367.25 (M – H₂O + H⁺).

15

Beispiel **7** (Verbindung **24**)

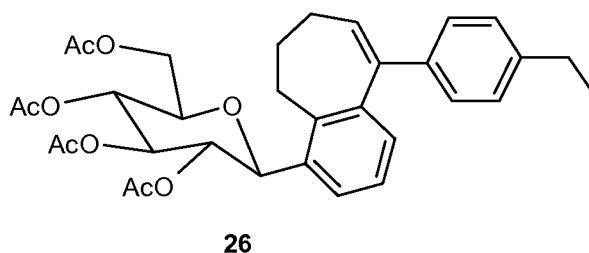
**24**

Synthese von Verbindung **25**



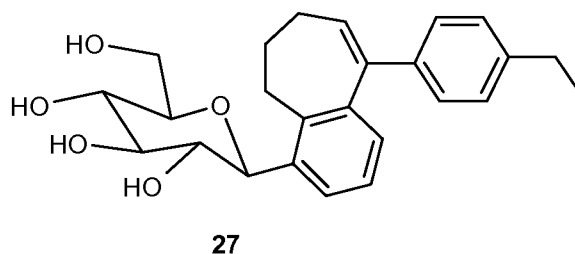
Das Bromid **22** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 6-Bromobenzo[b]cycloheptan-1-on (Synthetic Communications, 24 (19), 2777-88; 1994), mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt. Man erhält bei der Desoxigenierung das ungesättigte Produkt **25**, das dann auf der letzten Stufe hydriert wird.

Synthese von Verbindung **26**



Das peracylierte C-Glykosid **26** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

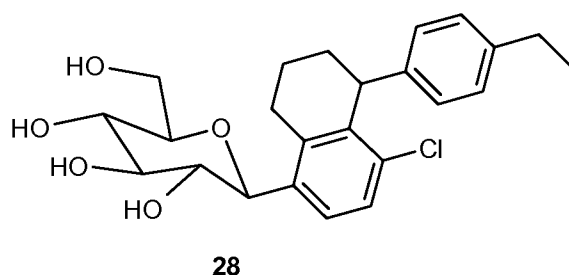
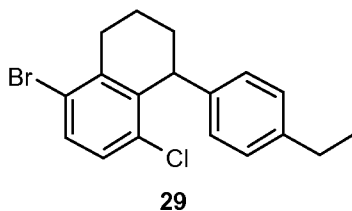
Synthese von Verbindung **27**



Nach Deacylierung von Verbindung **23** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **27** als farbloser Feststoff. $C_{25}H_{30}O_5$ (410.51), MS(ESI⁺) 411.24 (M + H⁺).

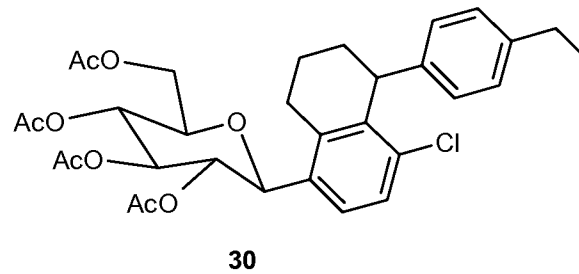
Synthese von Verbindung **24**

53 mg (0.13 mmol) Styrolderivat **27** werden in 3 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 30 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) 2 Stunden bei 6 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach Filtration vom Katalysator über einen Spritzenfilter wird eingeeengt. Man erhält 48 mg (90 % Ausbeute) vom C-Glycosid **24** als farbloser Feststoff. $C_{25}H_{32}O_5$ (412.53), MS(ESI⁺) 395.24 (M - H₂O + H⁺).

Beispiel 8 (Verbindung **28**)Synthese von Verbindung **29**

Das Bromid **29** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 5-Brom-8-chloro-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-on (analog hergestellt nach der beschriebenen Synthese von 5-Brom-8-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-on in J. of the American Chemical Society (1959), 81 4705-09), mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

20 Synthese von Verbindung **30**



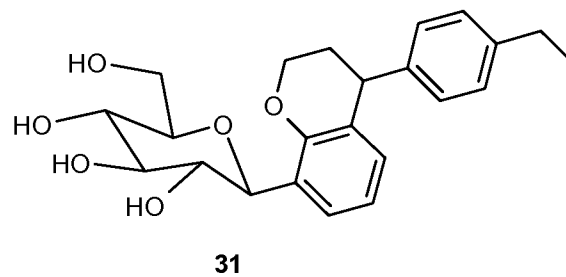
Das peracylierte C-Glykosid **30** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

5 Synthese von Verbindung **28**

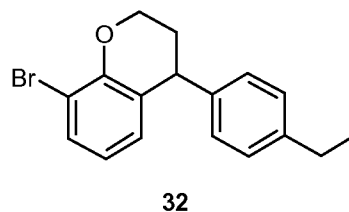
Nach Deacylierung von Verbindung **30** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **28** (Beispiel **8**) als farbloser Feststoff. $C_{24}H_{29}ClO_5$ (432.95), MS(ESI⁺) 433.35 (M + H⁺).

10

Beispiel **9** (Verbindung **31**)

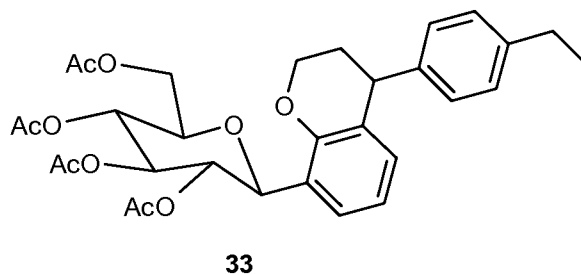


Synthese von Verbindung **32**



15 Das Bromid **32** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 8-Brom-chroman-4-on, mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

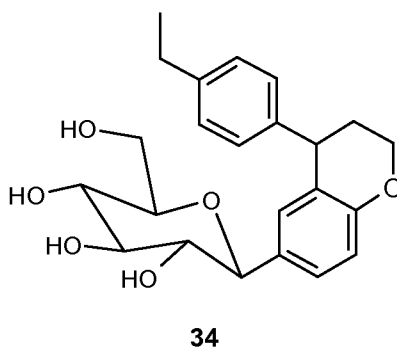
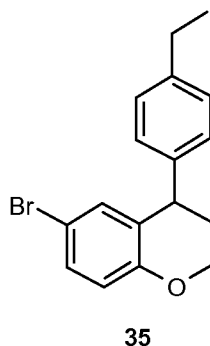
20

Synthese von Verbindung **33**

Das peracylierte C-Glykosid **33** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{31}H_{36}O_{10}$ (568.63), MS(ESI⁺) 569.23 (M + H⁺).

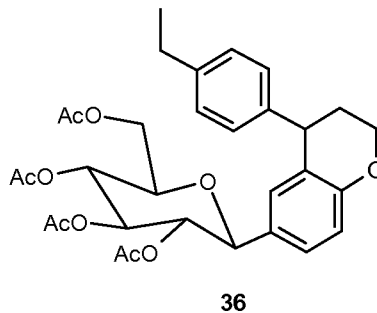
Synthese von Verbindung **31**

Nach Deacylierung von Verbindung **33** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **31** (Beispiel **9**) als farbloser Feststoff. $C_{23}H_{28}O_6$ (400.48), MS(ESI⁺) 801.38 (2 M + H⁺).

Beispiel **10** (Verbindung **34**)15 Synthese von Verbindung **35**

Das Bromid **35** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 6-Brom-chroman-4-on, mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

5 Synthese von Verbindung **36**



Das peracylierte C-Glykosid **36** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{31}H_{36}O_{10}$ (568.63), MS(ESI⁺) 569.41 (M + H⁺).

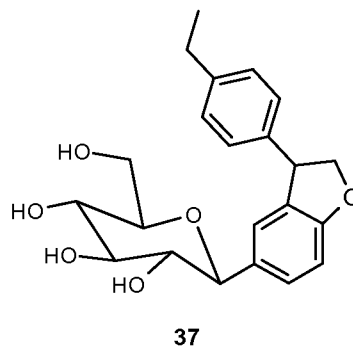
10

Synthese von Verbindung **34**

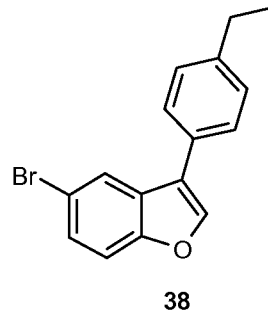
Nach Deacylierung von Verbindung **36** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **34** (Beispiel **10**) als farbloser Feststoff. $C_{23}H_{28}O_6$ (400.48), MS(ESI⁺) 418.17 (M + NH₄⁺).

15

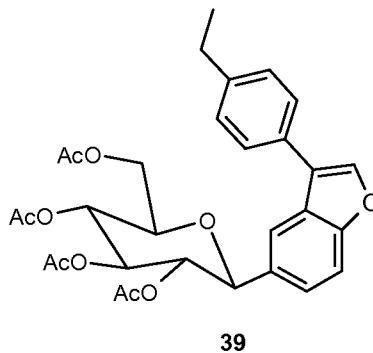
Beispiel **11** (Verbindung **37**)



20

Synthese von Verbindung **38**

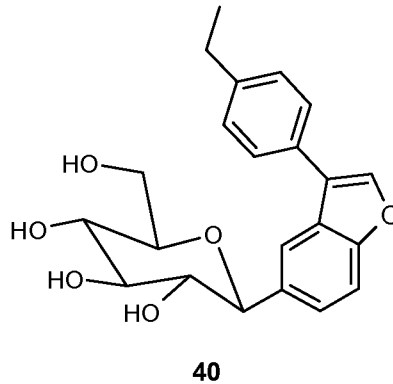
Das Bromid **38** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 5-Brom-benzofuran-3-on, mit ähnlichen Ausbeuten
5 hergestellt. Man erhält bei der Desoxygenierung das ungesättigte Produkt **38**, das dann auf der letzten Stufe hydriert wird.

Synthese von Verbindung **39**

10 Das peracylierte C-Glykosid **39** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{30}H_{32}O_{10}$ (552.58), MS(ESI⁺) 553.23 (M + H⁺).

15

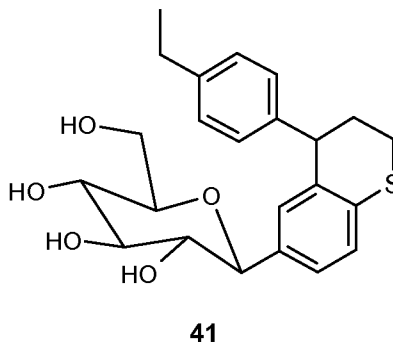
20

Synthese von Verbindung **40**

Nach Deacylierung von Verbindung **39** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glycosid **40** als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{24}O_6$ (384.43), MS(ESI⁺) 385.20 (M + N⁺).

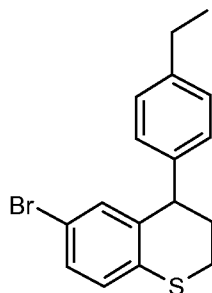
Synthese von Verbindung **37**

Nach Hydrierung von Verbindung **40** (Vorschrift wie für Verbindung **24**) erhält man das C-Glycosid **37** als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{26}O_6$ (386.45), MS(ESI⁺) 404.36 (M + NH₄⁺).

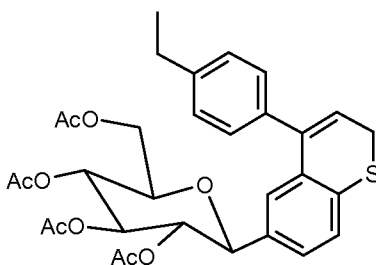
Beispiel **12** (Verbindung **41**)

15

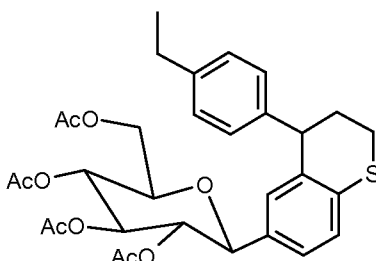
20

Synthese von Verbindung **42****42**

Das Bromid **42** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **5**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 6-Brom-thiochroman-4-on, mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

Synthese von Verbindung **43****43**

Das peracylierte C-Glykosid **43** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

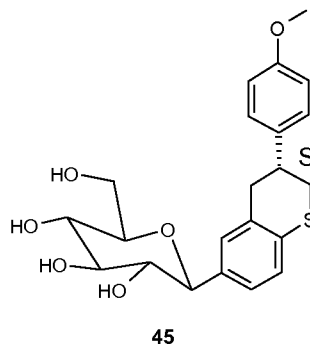
Synthese von Verbindung **44****44**

Nach Hydrierung von Verbindung **43** (Vorschrift wie für Verbindung **24**) erhält man das C-Glycosid **44** als farbloser Feststoff.

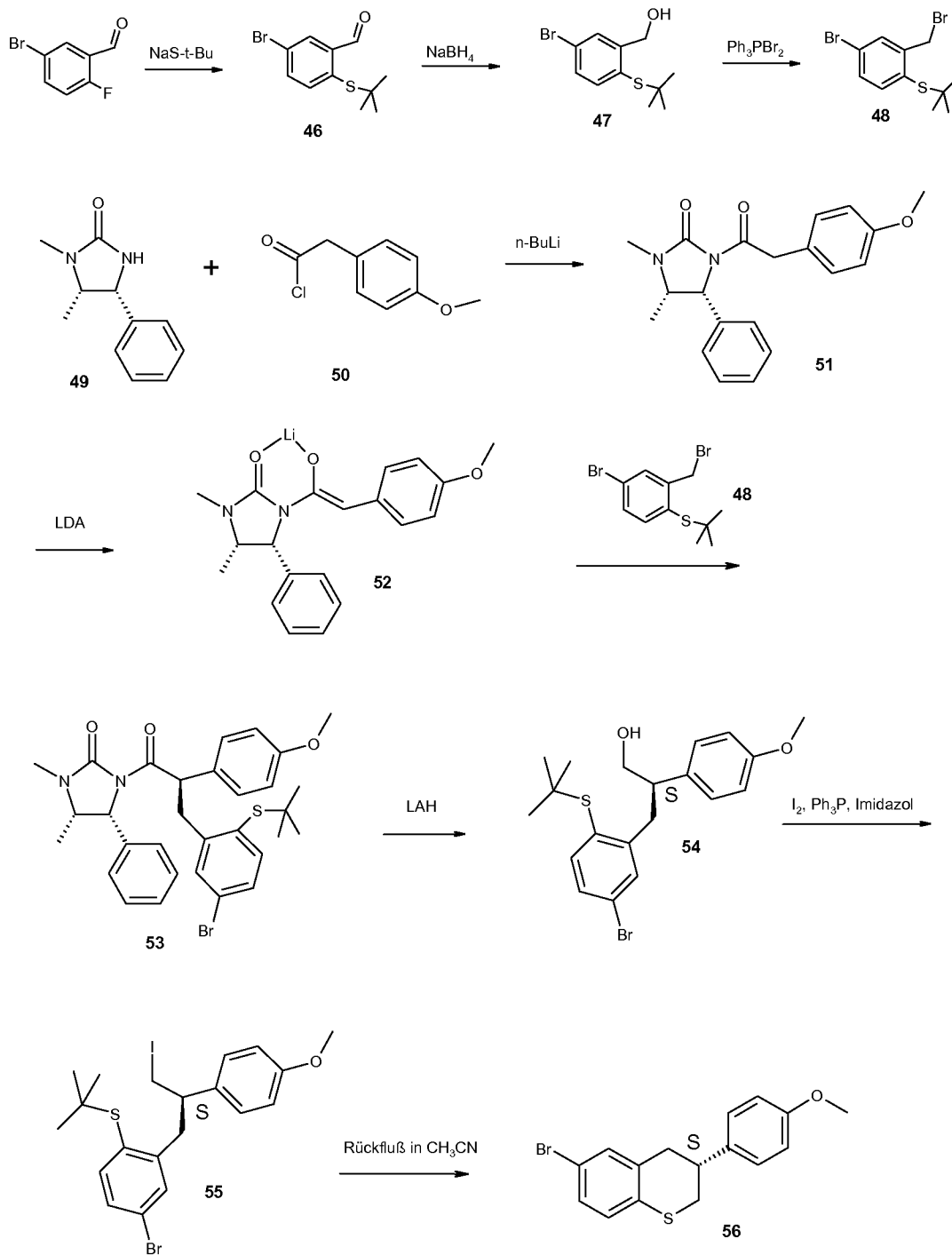
Synthese von Verbindung **41**

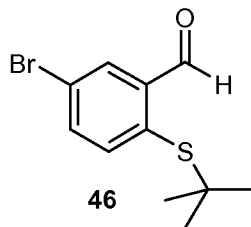
Nach Deacylierung von Verbindung **44** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glycosid **41** (Beispiel **12**) als farbloser Feststoff. $C_{23}H_{28}O_5S$ (416.54), MS(ESI⁺)

5 399.16 (M - H₂O + H⁺).

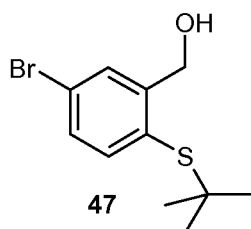
Beispiel **13** (Verbindung **45**)

10 Synthese von Verbindung **56**

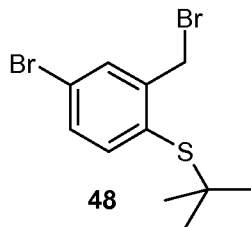
Syntheschema 2

Synthese von Verbindung **46**

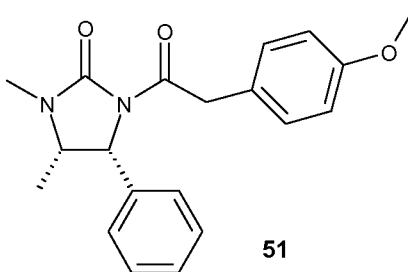
10.0 g (49.7 mmol) 2-Fluor-5-Brombenzaldehyd werden in 150 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und unter rühren mit 6.25 g (55.8 mmol) Natrium-2-methyl-2-
5 propanthiolat versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 100 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/15 bis 1/6) getrennt. Man erhält 10.8 g (79% Ausbeute) Aldehyd **46** als
10 farbloses Öl. $C_{11}H_{13}BrOS$ (273.19), $MS(ESI^+)$ 216.9 ($M - t-Bu + H^+$).

Synthese von Verbindung **47**

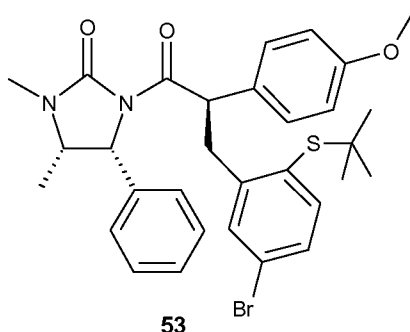
6.5 g (23.8 mmol) Aldehyd **46** werden in 100 ml THF und 10 ml Methanol gelöst und
15 unter rühren mit 2.2 g (59.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 100 ml Wasser und 100 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Man erhält 6.4 g (99% Ausbeute) Rohprodukt **47** als farbloses Öl.

Synthese von Verbindung **48**

6.4 g (23.3 mmol) Rohprodukt **47** werden in 120 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und unter einer Argonatmosphäre auf -40°C abgekühlt. Unter rühren wird 18.4 g (43.6 mmol) Tri-Phenylphospindibromid zugegeben und dann eine Stunde bei -40°C gerührt. Dann wird die Lösung auf 100 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/3) getrennt. Man erhält 6.4 g (84% Ausbeute) vom Benzylbromidderivat **48** als farbloser Feststoff.

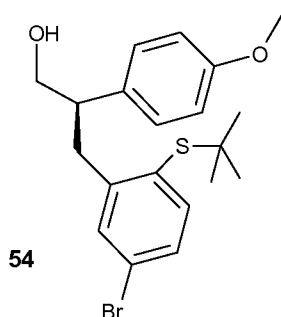
Synthese von Verbindung **51**

4.0 g (21.0 mmol) (4R,5S)-(-)-1,5-Dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-on **49** werden in 40 ml THF suspendiert und unter einer Argonatmosphäre auf 0°C abgekühlt. Unter rühren wird 8.0 ml (20.8 mmol) 2.6 M n-Butyllithium in Toluol zutropft und dann 30 Minuten bei 0°C gerührt. Nach zutropfen von 4.2 ml Säurechlorid **50**, gelöst in 15 ml THF wird weitere 60 Minuten bei 0°C gerührt. Dann wird die Lösung auf 50 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/3 bis 1/1) getrennt. Man erhält 4.34 g (61% Ausbeute) vom Acylharnstoffderivat **51** als farbloses Öl. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (338.41), $\text{MS}(\text{ESI}^+) 339.19 (\text{M} + \text{H}^+)$.

Synthese von Verbindung **53**

4.3 g (12.7 mmol) Verbindung **51** wird in 180 ml THF gelöst und unter einer
5 Argonatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Unter rühren wird 13.0 ml (13 mmol) 1 M
LDA/THF-Lösung zugetropft und dann 30 Minuten bei -78°C gerührt. Nach zutropfen
von 4.4 g Benzylbromid **48**, gelöst in 40 ml THF lässt man auftauen. Die
Reaktionslösung wird weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die
Lösung auf 150 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 150 ml Ethylacetat
10 gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung
gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch
Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/3 bis 1/1) getrennt. Man
erhält 1.0 g (14% Ausbeute) Produkt **53** als farbloser Feststoff. $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$
(595.60), MS(ESI⁺) 595.17 (M + H⁺).

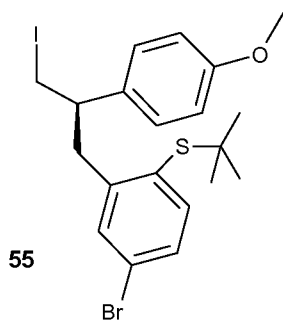
15

Synthese von Verbindung **54**

1.0 g (1.7 mmol) Verbindung **53** wird in 50 ml THF gelöst. Unter rühren wird 1.7 ml (2.4
mmol) 1.4 M LAH/THF-Lösung zugetropft und dann 45 Minuten bei Raumtemperatur
20 gerührt. Dann wird die Lösung auf 50 ml eisgekühlte 10 % ige
Ammoniumchloridlösung und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird

noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Man erhält 1.0 g Rohprodukt **54** als farbloser Feststoff.

Synthese von Verbindung **55**

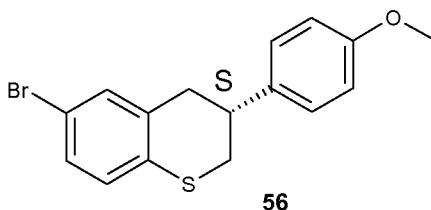


5

1.0 g Rohprodukt **54** wird in 50 ml Toluol gelöst. Unter rühren gibt man nacheinander 690 mg Triphenylphosphin, 440 mg Imidazol und 420 mg Iod zu und dann wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zum Aufarbeiten wird die Lösung auf 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Bei kräftiger Rührung gibt man so viel Iod zu, bis die Toluolphase eine bleibende Iodfarbe hat. Überschüssiges Iod wird danach mit einer 10 % igen Thiosulfatlösung oxidiert. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/3) getrennt. Man erhält 880 mg (99% Ausbeute über 2 Stufen) Iodid **55** als hellgelbes Öl.

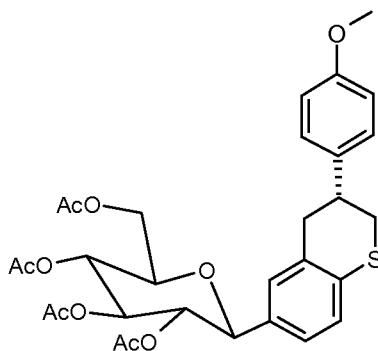
15

Synthese von Verbindung **56**



880 mg (1.7 mmol) Iodid **55** wird in 60 ml Acetonitril gelöst und 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird eingengt der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/3) getrennt. Man erhält 450 mg (79% Ausbeute) chirales S Produkt **56** als gelbe Festsubstanz.

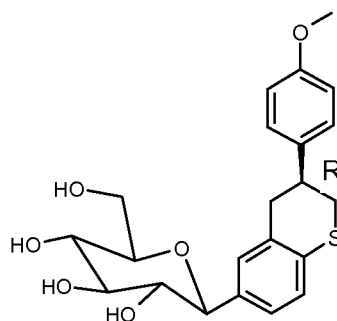
20

Synthese von Verbindung **57****57**

Das peracylierte C-Glykosid **57** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{30}H_{34}O_{10}S$ (586.66), MS(ESI⁺) 587.15 (M + H⁺).

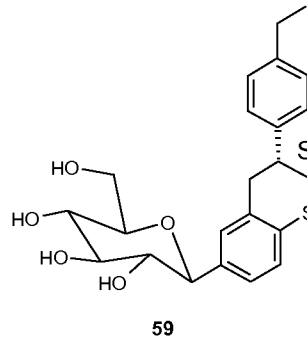
Synthese von Verbindung **45**

Nach Deacylierung von Verbindung **57** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glycosid **45** (Beispiel **13**) als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{26}O_6S$ (418.51), MS(ESI⁺) 401.11 (M - H₂O + H⁺).

Beispiel **14** (Verbindung **58**)**58**

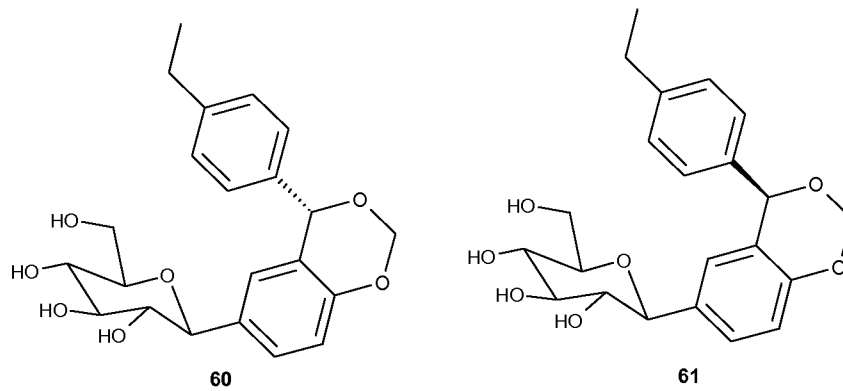
Ausgehend vom rechtsdrehendem (4S,5R)-(+)-1,5-Dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-on kann, über den gleichen Syntheseweg (Syntheseschema 2) wie für Beispiel **13** beschrieben, die diastereomereine (R) Verbindung **58** (Beispiel **14**) mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff erhalten werden. $C_{22}H_{26}O_6S$ (418.51), MS(ESI⁺) 401.19 (M - H₂O + H⁺).

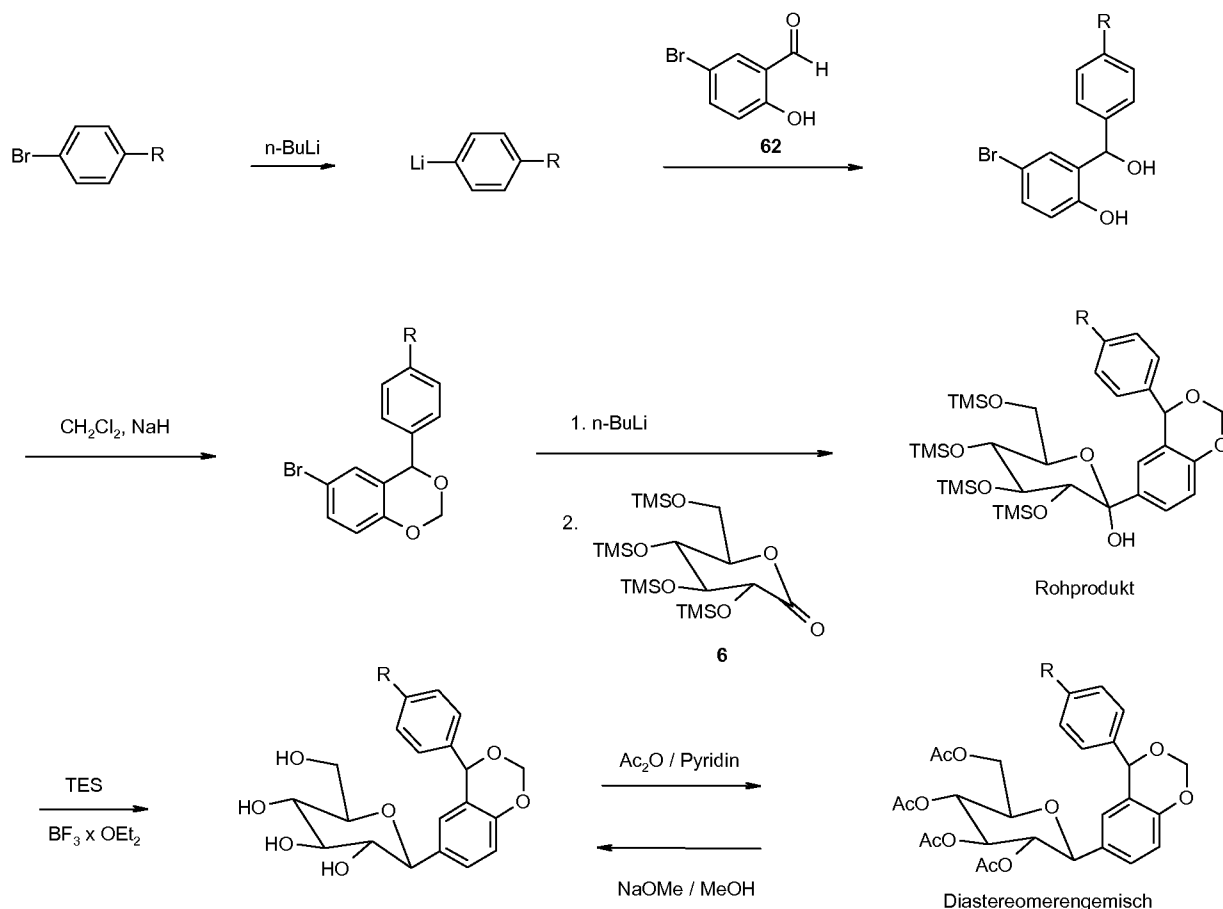
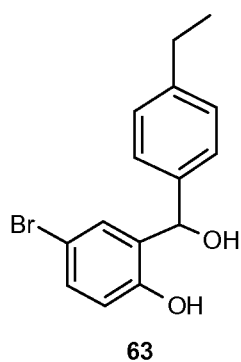
Beispiel 15 (Verbindung 59)



Ausgehend vom linksdrehendem (4R,5S)-(-)-1,5-Dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-on
5 kann, über den gleichen Syntheseweg (Syntheseschema 2) wie für Beispiel 13
beschrieben, die diastereomereine (S) Verbindung 59 (Beispiel 15) mit ähnlichen
Ausbeuten als farbloser Feststoff erhalten werden. $C_{23}H_{28}O_5S$ (416.54), MS(ESI⁺)
399.35 (M - H₂O + H⁺).

10 Beispiel 16 (Verbindung 60) und Beispiel 17 (Verbindung 61)

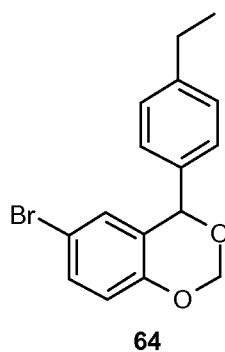


Syntheschema 35 Synthese von Verbindung **63** (R = Et)

50 g (270 mmol) 4-Brom-ethylbenzol **1** werden in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 105 ml (273 mmol) einer 2.6 molaren n-Butyllithium Lösung in Toluol wird die Reaktionslösung 10 Minuten bei -78°C

gerührt. Zu der Reaktionslösung wird dann eine Lösung von 26 g (130 mmol) 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd **62** in 60 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C gerührt. Die Lösung wird auf 250 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 250 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung
5 gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Man erhält 46 g Rohprodukt **63** als gelbliches Öl das beim stehen lassen durchkristallisiert. $C_{15}H_{15}BrO_2$ (307.19), MS(ESI⁺) 289.07 (M - H₂O + H⁺).

Synthese von Verbindung **64**

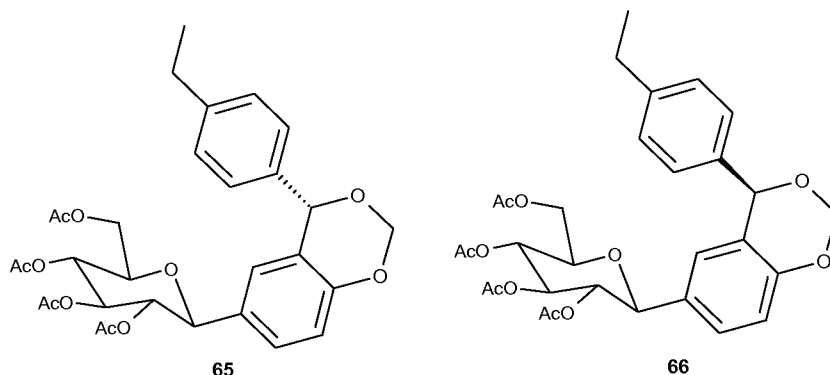


10

1.0 g Rohprodukt **63** werden in 20 ml Methylenchlorid und 40 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 500 mg Natriumhydrid (60 % auf Parafinöl) wird die Suspension 20 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung vorsichtig auf 50 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische
15 Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/4) getrennt. Man erhält 740 mg Produkt **64** als farbloses Öl. $C_{31}H_{35}BrN_2O_3S$ (595.60), MS(ESI⁺) 595.17 (M + H⁺).

20

Synthese von Verbindung **65** und **66**



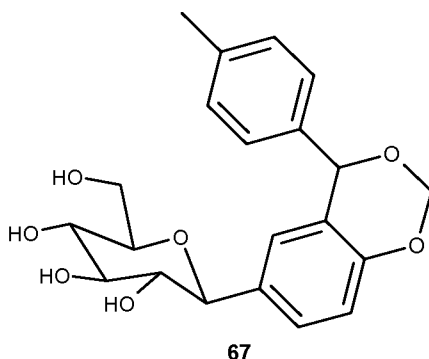
Das peracylierte C-Glykosid **65** und **66** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff (Diastereomerengemisch) hergestellt. Nach der chromatographischen Reinigung kristallisiert die Mischung aus n-Heptan/Etylacetat. $C_{30}H_{34}O_{11}$ (570.60), MS(ESI⁺) 588.29 (M + NH₄⁺).

Synthese von Verbindung **60** und **61**

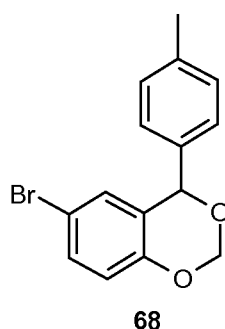
Nach Deacylierung von dem Diastereomerengemisch **65** und **66** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man die zwei C-Glycoside **60** und **61** als farbloser Feststoff. Diese Mischung wird mit einer präparativen chiralen Chromatographie (Chiralpak AD/H-39, 250x0.46, Eluent, n-Heptan/Ethanol/Methanol 3:1:1) in die reinen Diastereomeren getrennt. Zuerst eluiert das C-Glykosid **60** (4.0 Minuten) und dann das C-Glykosid **61** (7.3 Minuten). Die Zuordnung der Stereochemie wird über die pharmakologische Wirkung getroffen. Bei den Verbindungen **45** und **58** (Diastereomerenreine Synthese) hat das wirksamere Diastereomer den Aromaten nach hinten (Verbindung **45**) und damit ist es sehr wahrscheinlich, dass das pharmakologisch potentere C-Glykosid **60** auch den Phenylring nach hinten hat.

$C_{22}H_{26}O_7$ (402.45), MS(ESI⁺) 403.24 (M + H⁺).

Beispiel 18 (Verbindung 67)

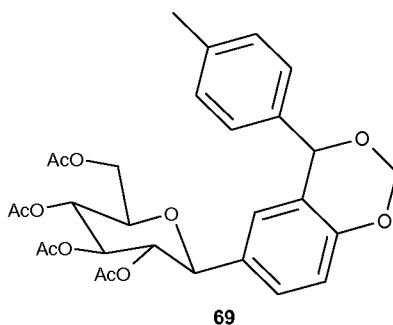


Synthese von Verbindung 68



- 5 Das Bromid **68** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **64**, ausgehend von p-Brom-toluol und 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd **62**, über 2 Stufen mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt. $C_{15}H_{13}BrO_2$ (305.17), MS(ESI⁺) 305.09 (M + H⁺).

10 Synthese von Verbindung 69

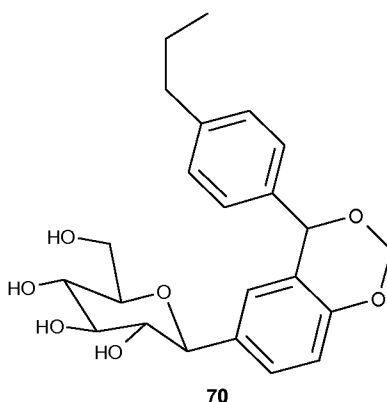
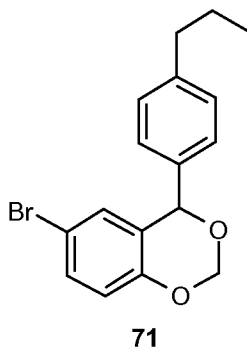


Das peracylierte C-Glykosid **69** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{29}H_{32}O_{11}$ (556.57), MS(ESI⁺) 574.27 (M + NH₄⁺).

Synthese von Verbindung **67**

Nach Deacylierung von Verbindung **69** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glycosid **67** (Beispiel **13**) als Diastereomerengemisch, als farbloser Feststoff.

5 $C_{21}H_{24}O_7$ (388.42), MS(ESI⁺) 398.16 (M + H⁺).

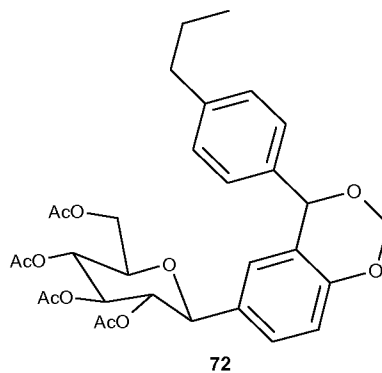
Beispiel **19** (Verbindung **70**)Synthese von Verbindung **71**

10

Das Bromid **71** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **64**, ausgehend von 1-Brom-4-propyl-benzol und 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd **62**, über 2 Stufen mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt. $C_{17}H_{17}BrO_2$ (333.23), MS(ESI⁺) 333.05 (M + H⁺).

15

20

Synthese von Verbindung **72**

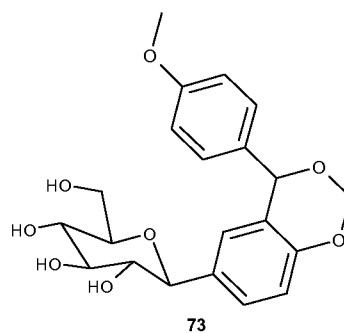
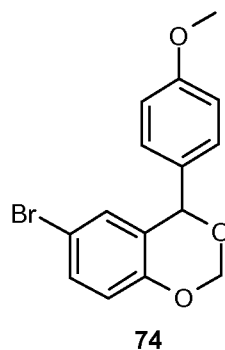
Das peracylierte C-Glykosid **72** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

5

Synthese von Verbindung **70**

Nach Deacylierung von Verbindung **72** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **70** (Beispiel **19**) als Diastereomerengemisch, als farbloser Feststoff.

10 $C_{23}H_{28}O_7$ (416.48), MS(ESI⁺) 417.17 (M + H⁺).

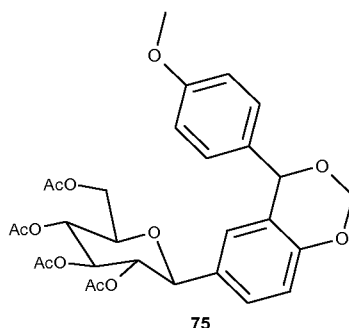
Beispiel **20** (Verbindung **73**)Synthese von Verbindung **74**

15

Das Bromid **74** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **64**, ausgehend von 1-Brom-4-methoxy-benzol und 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd **62**, über 2 Stufen mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt. $C_{15}H_{13}BrO_3$ (321.17), MS(ESI⁺) 321.98 (M + H⁺).

5

Synthese von Verbindung **75**



Das peracylierte C-Glykosid **75** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{29}H_{32}O_{12}$ (572.57), MS(ESI⁺) 573.21 (M + H⁺).

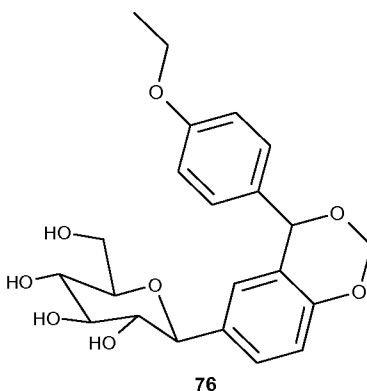
10

Synthese von Verbindung **73**

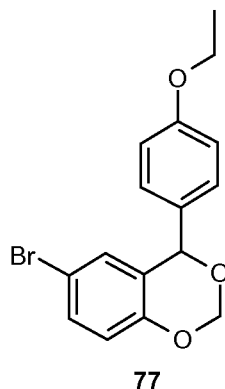
Nach Deacylierung von Verbindung **75** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **73** (Beispiel **20**) als Diastereomerengemisch, als farbloser Feststoff. $C_{21}H_{24}O_8$ (404.42), MS(ESI⁺) 405.19 (M + H⁺).

15

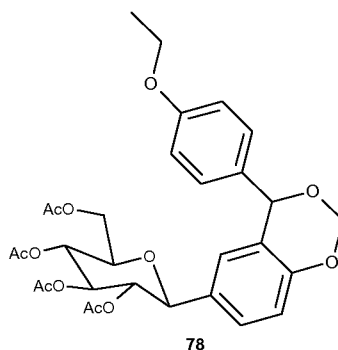
Beispiel **21** (Verbindung **76**)



20

Synthese von Verbindung **77**

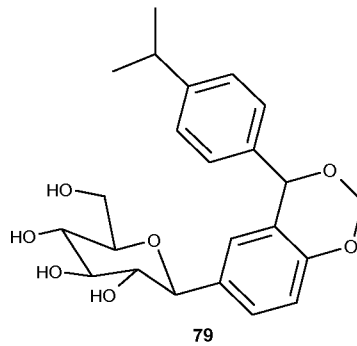
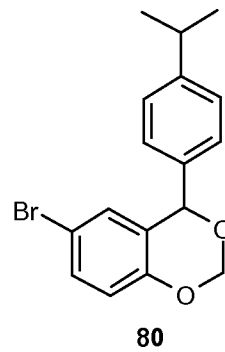
Das Bromid **77** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **64**, ausgehend von 1-Brom-4-ethoxy-benzol und 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd **62**, über
5 2 Stufen mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt. $C_{16}H_{15}BrO_3$ (335.20), MS(ESI⁺) 335.02 (M + H⁺).

Synthese von Verbindung **78**

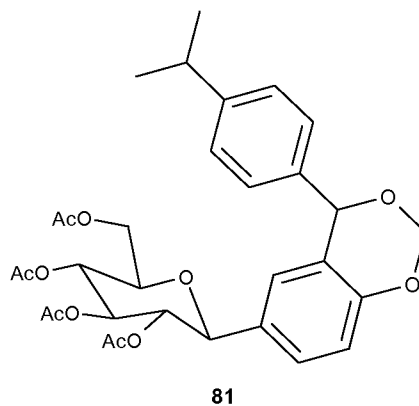
10 Das peracylierte C-Glykosid **78** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

Synthese von Verbindung **76**

15 Nach Deacylierung von Verbindung **78** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glycosid **76** (Beispiel **21**) als Diastereomengemisch, als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{26}O_8$ (418.45), MS(ESI⁺) 419.21 (M + H⁺).

Beispiel **22** (Verbindung **79**)Synthese von Verbindung **80**

- 5 Das Bromid **80** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **64**, ausgehend von 1-Brom-4-isopropyl-benzol und 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd **62**, über 2 Stufen mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt. $C_{17}H_{17}BrO_2$ (333.23), MS(ESI⁺) 333.15 (M + H⁺).

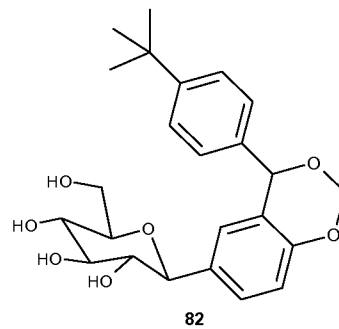
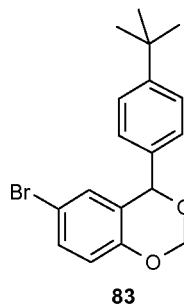
10 Synthese von Verbindung **81**

Das peracylierte C-Glykosid **81** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

Synthese von Verbindung **79**

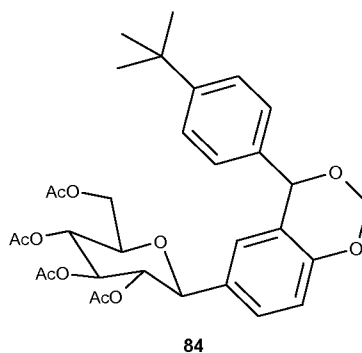
Nach Deacylierung von Verbindung **81** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glycosid **79** (Beispiel **22**) als Diastereomerengemisch, als farbloser Feststoff.

5 $C_{23}H_{28}O_7$ (416.48), MS(ESI⁺) 417.21 (M + H⁺).

Beispiel **23** (Verbindung **82**)Synthese von Verbindung **83**

10

Das Bromid **83** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **64**, ausgehend von 1-Brom-4-tert-butyl-benzol und 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd **62**, über 2 Stufen mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

15 Synthese von Verbindung **84**

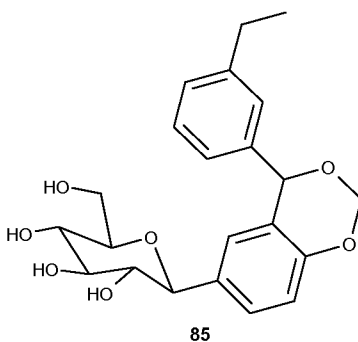
Das peracylierte C-Glykosid **84** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{32}H_{38}O_{11}$ (598.65), MS(ESI⁺) 616.27 (M + NH₄⁺).

5 Synthese von Verbindung **82**

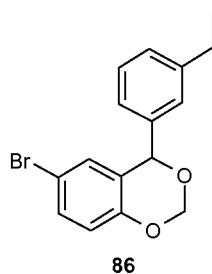
Nach Deacylierung von Verbindung **84** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **82** (Beispiel **23**) als Diastereomerenmischung, als farbloser Feststoff. $C_{23}H_{28}O_7$ (416.48), MS(ESI⁺) 417.21 (M + H⁺).

10

Beispiel **24** (Verbindung **85**)

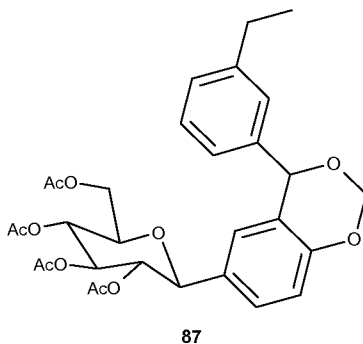


Synthese von Verbindung **86**



- 15 Das Bromid **86** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **64**, ausgehend von 1-Brom-3-ethyl-benzol und 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd **62**, über 2 Stufen mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

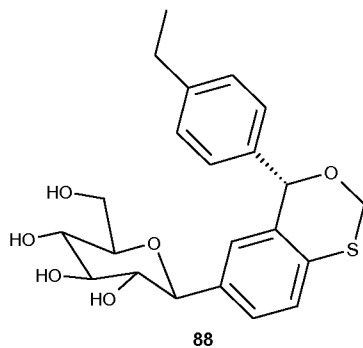
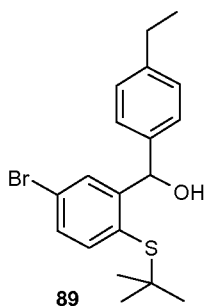
20

Synthese von Verbindung **87**

Das peracylierte C-Glykosid **87** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von
5 Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

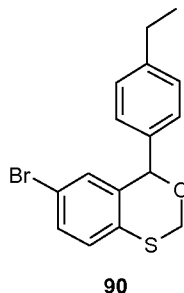
Synthese von Verbindung **85**

Nach Deacylierung von Verbindung **87** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man
10 das C-Glykosid **85** (Beispiel **24**) als Diastereomerenmischung, als farbloser Feststoff.
 $C_{22}H_{26}O_7$ (402.45), MS(ESI⁺) 420.28 (M + NH₄⁺).

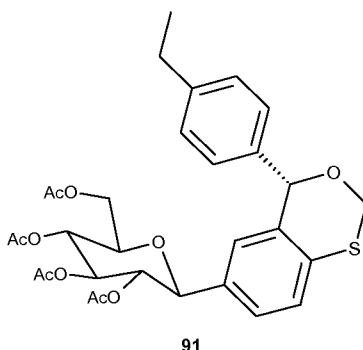
Beispiel **25** (Verbindung **88**)15 Synthese von Verbindung **89**

5.0 g (27.0 mmol) 1-Brom-4-ethyl-benzol **1** werden in 70 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und auf -78°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 10 ml einer 2.6 molaren n-Butyllithium Lösung in Toluol (26 mmol) wird die Reaktionslösung 20 Minuten bei -78°C gerührt. Zu der Reaktionslösung wird dann eine Lösung von 5.0 g (18.3 mmol) des Bromid's **46** in 20 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C gerührt. Die Lösung wird auf 70 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 70 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/3) getrennt. Man erhält 6.2 g (90 % Ausbeute) von Verbindung **89** als farbloses Öl. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrO}_2$ (379.36), MS(ESI⁺) 361.12 (M -H₂O + H⁺).

Synthese von Verbindung **90**



15 2.5 g (6.6 mmol) Benzylalkohol **89** werden in 50 ml Dimethoxymethan gelöst. Nach Zugabe von 3 ml Bortrifluoridetherat läst man die Reaktionslösung 20 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 100 ml Wasser und 100 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch
20 zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/4 bis 1/2) getrennt. Man erhält 1.92 g (89% Ausbeute) Bromid **90** als farbloses Öl.

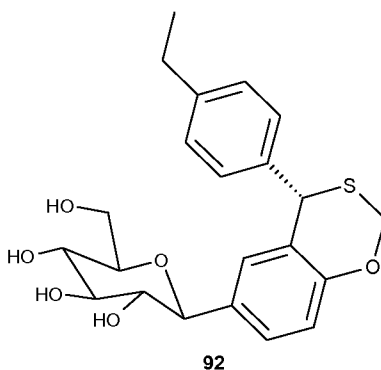
Synthese von Verbindung **91**

Das peracylierte C-Glykosid **91** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. Das biologisch aktivere Diastereomer (Aromat nach hinten) kristallisiert nach der Chromatographie aus n-Heptan/Ethylacetat. $C_{30}H_{34}O_{10}S$ (586.66), $MS(ESI^+)$ 587.26 ($M + H^+$).

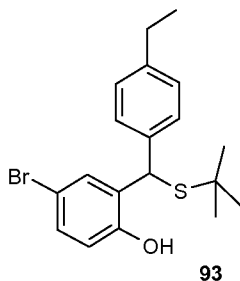
Synthese von Verbindung **88**

10

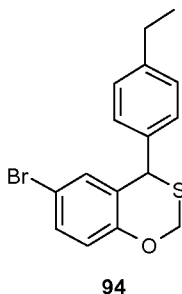
Nach Deacylierung von Verbindung **91** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das diastereomerenreine C-Glykosid **88** (Beispiel **25**) als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{26}O_6S$ (418.51), $MS(ESI^+)$ 419.38 ($M + H^+$).

15 Beispiel **26** (Verbindung **92**)

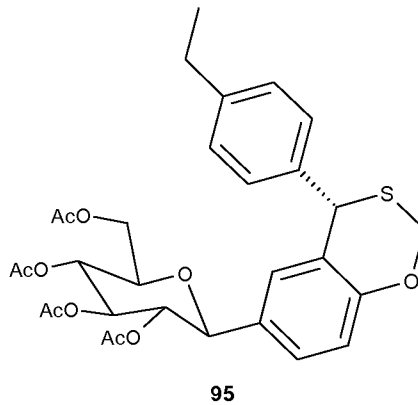
20

Synthese von Verbindung **93**

6.0 g (2.0 mmol) Diol **63** werden in 50 ml Acetonitril gelöst und auf 15°C mit einem Wasserbad abgekühlt. Nach Zugabe von 3.0 g Natrium-2-methyl-2-propanthiolat und 5 ml Bortrifluoridetherat lässt man die Reaktionslösung 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 100 ml Wasser und 100 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/3) getrennt. Man erhält 6.0 g (81% Ausbeute) Bromid **93** als farbloses Öl.

Synthese von Verbindung **94**

4.5 g (1.2 mmol) Phenol **93** werden in 100 ml Dimethoxymethan gelöst. Nach Zugabe von 8 ml Bortrifluoridetherat lässt man die Reaktionslösung 20 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 100 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/4) getrennt. Man erhält 2.15 g (54% Ausbeute) Bromid **94** als farbloses Öl.

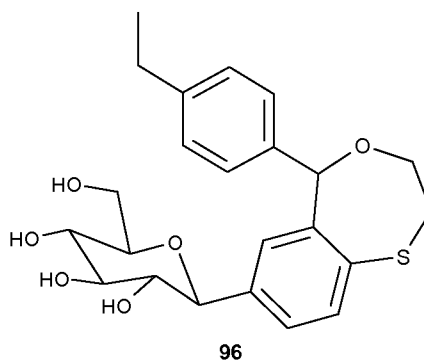
Synthese von Verbindung **95**

Das peracylierte C-Glykosid **95** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. Das biologisch aktivere Diastereomer (Aromat nach hinten) kristallisiert nach der Chromatographie aus n-Heptan/Ethylacetat. $C_{30}H_{34}O_{10}S$ (586.66), $MS(ESI^+)$ 604.19 ($M + NH_4^+$).

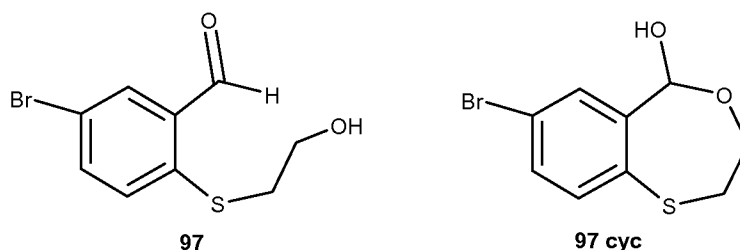
Synthese von Verbindung **92**

10

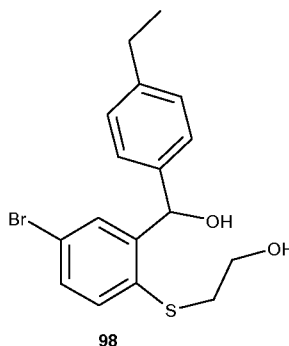
Nach Deacylierung von Verbindung **95** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das diastereomerenreine C-Glycosid **92** (Beispiel **26**) als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{26}O_6S$ (418.51), $MS(ESI^+)$ 401.15 ($M - H_2O + H^+$).

15 Beispiel **27** (Verbindung **96**)

20

Synthese von Verbindung **97/97 cyc**

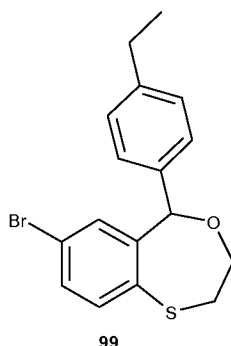
- 4.3 g (21.2 mmol) 2-Fluor-5-Brombenzaldehyd werden in 65 ml DMSO gelöst und unter rühren mit 6.0 g (76.8 mmol) 2-Mercaptoethanol und 10 g Kaliumcarbonat-pulver versetzt. Nach 1 Stunde bei 90°C wird die Lösung auf 100 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/2 bis 1/1) getrennt.
- Man erhält 4.0 g (72% Ausbeute) eines Gemisches aus Aldehyd **97** und Halbacetal **97 cyc** im Verhältnis 2:1 als farblose Kristalle aus n-Heptan/Ethylacetat.

Synthese von Verbindung **98**

- 6.5 g (35 mmol) 1-Brom-4-ethyl-benzol **1** werden in 100 ml trockenem THF gelöst und auf -78°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 13.5 ml einer 2.6 molaren n-Butyllithium Lösung in Toluol (35 mmol) wird die Reaktionslösung 10 Minuten bei -78°C gerührt. Zu der Reaktionslösung wird dann eine Lösung von 4.0 g (15.3 mmol) des Gemisches **97/97 cyc** in 50 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C gerührt. Die Lösung wird auf 100 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 100 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über

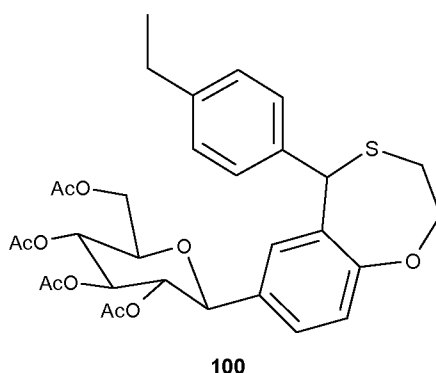
wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/2 bis 1/0) getrennt. Man erhält 3.8 g (68% Ausbeute) von Verbindung **98** als farbloses Öl. I.

5 Synthese von Verbindung **99**



3.8 g (10.3 mmol) Diol **98** werden in 150 ml Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 5 ml Bortrifluoridetherat lässt man die Reaktionslösung 10 Minuten bei Raumtemperatur
10 rühren. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 100 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an
15 Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/3) getrennt. Man erhält 2.5 g (69% Ausbeute) Bromid **99** als farbloses Öl.

Synthese von Verbindung **100**



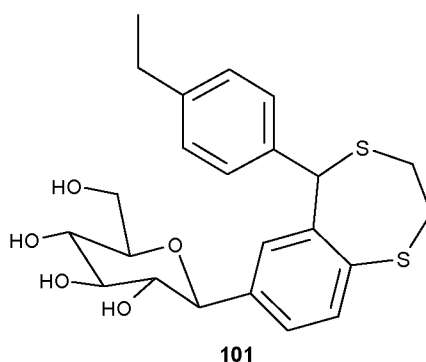
Das peracylierte C-Glykosid **100** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff, als Diastereomeren-gemisch, hergestellt. $C_{31}H_{36}O_{10}S$ (600.69), MS(ESI⁺) 618.25 (M + NH₄⁺).

5 Synthese von Verbindung **96**

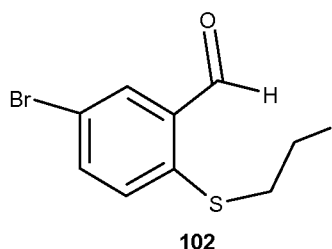
Nach Deacylierung von Verbindung **100** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **96** (Beispiel **27**) als farbloser Feststoff. $C_{23}H_{28}O_6S$ (432.54), MS(ESI⁺) 433.18 (M + H⁺).

10

Beispiel **28** (Verbindung **101**)



Synthese von Verbindung **102**



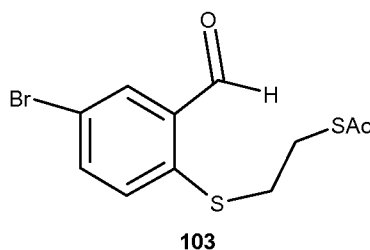
15

2.25 g (8.6 mmol) des Gemisches **97/97cyc** wird in 60 ml Toluol gelöst. Unter rühren gibt man nacheinander 2.8 g Triphenylphosphin, 2.0 g Imidazol und 2.0 g Iod zu und dann wird 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zum Aufarbeiten wird die Lösung auf 150 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Bei kräftiger

20 Rührung gibt man so viel Iod zu, bis die Toluolphase eine bleibende Iodfarbe hat. Überschüssiges Iod wird danach mit einer 10 % igen Thiosulfatlösung oxidiert. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an

Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/4 bis 1/2) getrennt. Man erhält 2.24 g (70% Ausbeute) Iodid **102** als hellgelbes Öl.

Synthese von Verbindung **103**

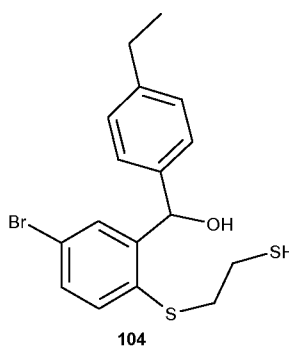


5

1.95 g (5.3 mmol) Iodid **102** werden in 40 ml DMSO gelöst und unter rühren mit 920 mg Kaliumthioacetat versetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 50 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/4 bis 1/2) getrennt. Man erhält 1.5 g (89% Ausbeute) von Verbindung **103** als farbloses Öl. $C_{11}H_{11}BrO_2S_2$ (319.24), MS(ESI⁺) 258.93 (M - Ac - H₂O + H⁺).

10

Synthese von Verbindung **104**



15

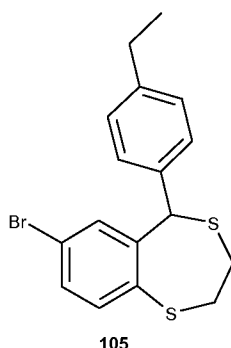
3.5 g (18.9 mmol) 1-Brom-4-ethyl-benzol **1** werden in 25 ml trockenem THF gelöst und auf -78°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 6 ml einer 2.6 molaren n-Butyllithium Lösung in Toluol (15.6 mmol) wird die Reaktionslösung 10 Minuten bei -78°C gerührt. Zu der Reaktionslösung wird dann eine Lösung von 1.49 g (4.67 mmol) Aldehyd **103** in 15 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C gerührt. Die Lösung wird auf 50 ml 10% ige Ammoniumchloridlösung und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase

20

wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/4) getrennt. Man erhält 960 mg (54% Ausbeute) von Verbindung **104** als farbloses Öl.

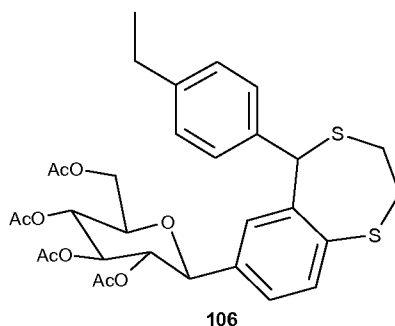
5

Synthese von Verbindung **105**



950 mg (2.5 mmol) Thiol **104** werden in 15 ml Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 1.5 ml Bortrifluoridetherat lässt man die Reaktionslösung 30 Minuten bei Raumtemperatur
10 rühren. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 30 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 30 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 0/6 bis 1/10) getrennt. Man erhält 550 mg (61%
15 Ausbeute) Bromid **105** als farbloses Öl. $C_{17}H_{17}BrS_2$ (365.36), MS(ESI⁺) 365.09 (M + H⁺).

Synthese von Verbindung **106**



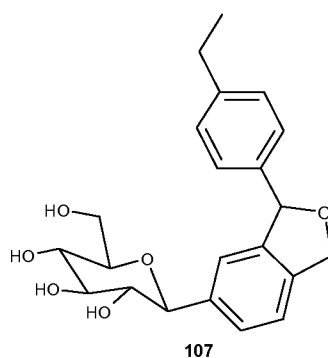
Das peracylierte C-Glykosid **106** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff, als Diastereomeren-gemisch, hergestellt. $C_{31}H_{36}O_9S_2$ (616.76), MS(ESI⁺) 617.19 (M + H⁺).

5 Synthese von Verbindung **101**

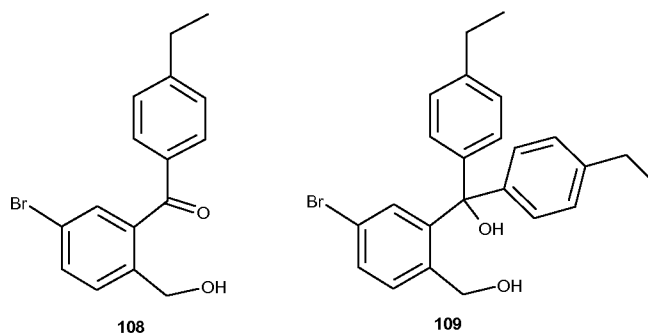
Nach Deacylierung von Verbindung **106** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **101** (Beispiel **28**) als farbloser Feststoff. $C_{23}H_{28}O_5S_2$ (448.60), MS(ESI⁺) 449.18 (M + H⁺).

10

Beispiel **29** (Verbindung **107**)



Synthese von Verbindung **108** und **109**



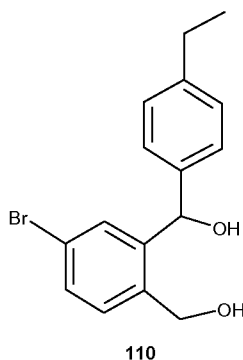
15

2.0 g (10.8 mmol) 1-Brom-4-ethyl-benzol **1** werden in 40 ml trockenem THF gelöst und auf -78°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 4 ml einer 2.6 molaren n-Butyllithium Lösung in Toluol (11.4 mmol) wird die Reaktionslösung 10 Minuten bei -78°C gerührt. Zu der

20 Reaktionslösung wird dann eine Lösung von 1.7 g (8.0 mmol) 6-Brom-3H-isobenzofuran-1-on in 10 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C gerührt. Die

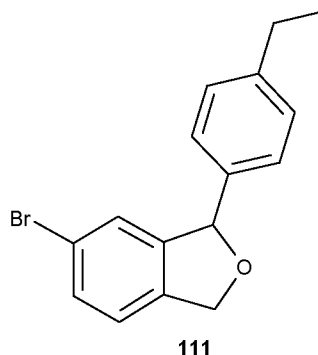
Lösung wird auf 50 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Man erhält 2.9 g eines Rohproduktes (1:2 Mischung aus **108:109**) als farbloses Öl. Diese zwei Produkte sind chromatographisch schwer trennbar. Deshalb wird diese Mischung in der nächsten Stufe mit Natriumborhydrid umgesetzt. Da nur das Keton **108** reagiert und dann deutlich polarer wird, ist es nach der Reduktion leicht vom Nebenprodukt **109** chromatographisch abtrennbar.

10 Synthese von Verbindung **110**



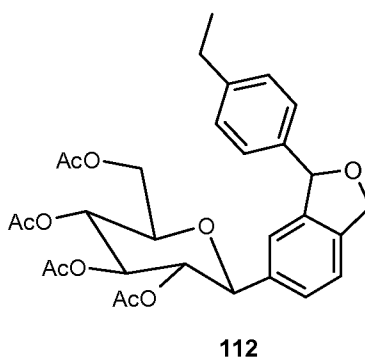
2.8 g Rohproduktgemisch **108/109** werden in 40 ml THF und 4 ml Methanol gelöst und unter rühren mit 1.2 g (32.4 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 50 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/4 bis 2/1) getrennt. Man erhält 600 mg Bromid **110** als farbloses Öl. $C_{16}H_{17}BrO_2$ (321.22), MS(ESI⁺) 303.03 (M - H₂O + H⁺).

Synthese von Verbindung **111**



570 mg (1.8 mmol) Diol **110** werden in 30 ml Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 1 ml Bortrifluoridetherat lässt man die Reaktionslösung 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 30 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 30 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/4) getrennt. Man erhält 411 mg (77% Ausbeute) Bromid **111** als farbloses Öl. $C_{16}H_{15}BrO$ (303.20), MS(ESI⁺) 303.02 (M + H⁺).

Synthese von Verbindung **112**

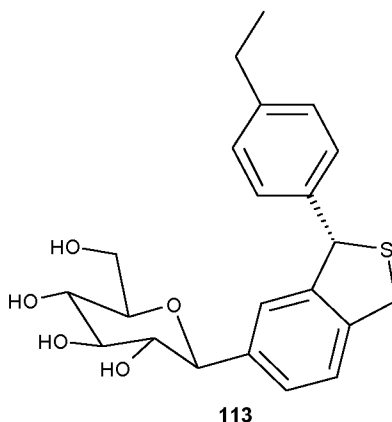


Das peracylierte C-Glykosid **112** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{30}H_{34}O_{10}$ (554.60), MS(ESI⁺) 555.13 (M + H⁺).

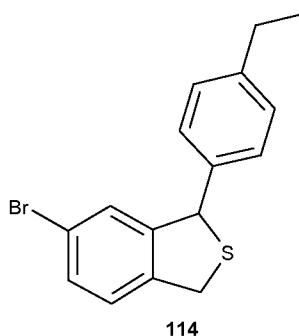
Synthese von Verbindung **107**

Nach Deacylierung von Verbindung **112** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glycosid **107** (Beispiel **29**) als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{26}O_6$ (386.45), $MS(ESI^+)$ 404.29 ($M + NH_4^+$).

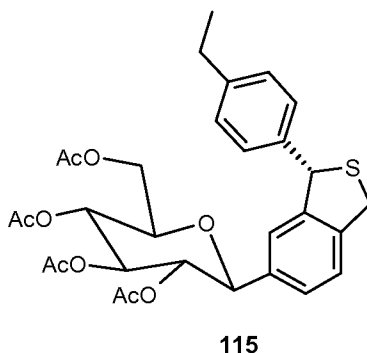
5 Beispiel **30** (Verbindung **113**)



Synthese von Verbindung **114**



660 mg (2.1 mmol) Diol **110** werden in 30 ml Methylenchlorid und 2 ml Triethylamin
 10 gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von 0.5 ml (6.4 mmol) Mesylchlorid läst man
 die Reaktionslösung 60 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung wird dann
 aufkonzentriert, mit 30 ml DMSO gelöst und unter Kaltwasserbadkühlung werden 500
 mg Lithiumsulfid zugegeben. Nach 30 Minuten Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird
 15 die Reaktionslösung dann auf eine Mischung von 30 ml Wasser und 30 ml Ethylacetat
 gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung
 gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch
 Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/3) getrennt. Man
 erhält 490 mg (75% Ausbeute) Bromid **114** als farbloses Öl.

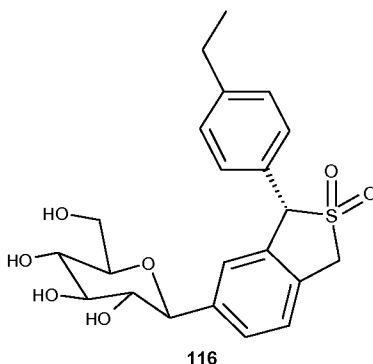
Synthese von Verbindung **115**

Das peracylierte C-Glykosid **115** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. Das biologisch aktivere Diastereomer (Aromat nach hinten) kristallisiert nach der Chromatographie aus n-Heptan/Ethylacetat. $C_{30}H_{34}O_9S$ (570.66), $MS(ESI^+)$ 588.29 ($M + NH_4^+$).

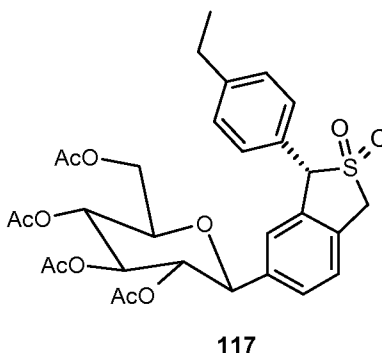
Synthese von Verbindung **113**

10

Nach Deacylierung von Verbindung **115** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das diastereomerenreine C-Glycosid **113** (Beispiel **30**) als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{26}O_5S$ (402.51), $MS(ESI^+)$ 420.22 ($M + NH_4^+$).

15 Beispiel **31** (Verbindung **116**)

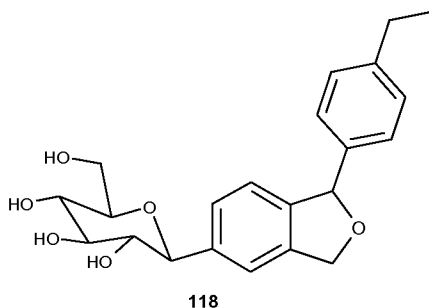
20

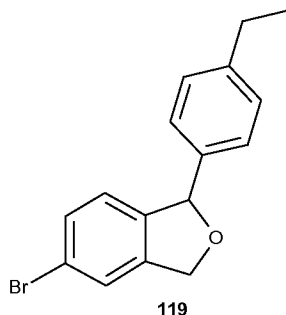
Synthese von Verbindung **117**

12 mg Verbindung **115** werden in 3 ml Methylenchlorid gelöst und mit 100 mg 70 % iger m-Chlorperbenzoesäure 1 Stunde bei Raumtemperatur oxidiert. Die
5 Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 10 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 10 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/2 bis 2/1) getrennt. Man erhält 12 mg (95%
10 Ausbeute) Verbindung **117** als farbloser Feststoff.

Synthese von Verbindung **116**

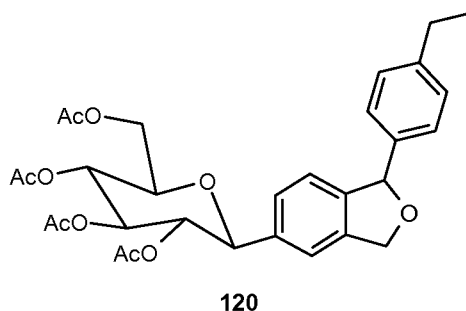
Nach Deacylierung von Verbindung **117** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man
15 das diastereomerenreine C-Glycosid **116** (Beispiel **31**) als farbloser Feststoff.
 $C_{22}H_{26}O_7S$ (434.51), MS(ESI⁺) 452.21 (M + NH₄⁺).

Beispiel **32** (Verbindung **118**)20 Synthese von Verbindung **119**



Ausgehend von 5-Brom-3H-isobenzofuran-1-on kann Verbindung **119**, analog der
Synthese für **111** in ähnlichen Ausbeuten hergestellt werden. $C_{16}H_{15}BrO$ (303.20),
5 MS(ESI⁺) 303.07 (M + H⁺).

Synthese von Verbindung **120**



10 Das peracylierte C-Glykosid **120** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von
Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{30}H_{34}O_{10}$
(554.60), MS(ESI⁺) 555.33 (M + H⁺).

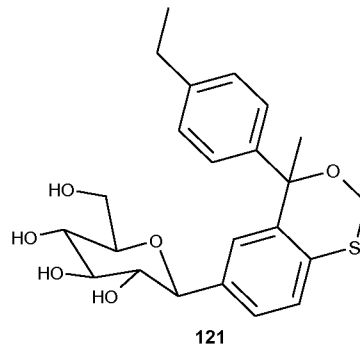
Synthese von Verbindung **118**

15

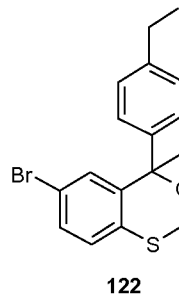
Nach Deacylierung von Verbindung **120** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man
das C-Glycosid **118** (Beispiel **32**) als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{26}O_6$ (386.45), MS(ESI⁺)
387.28 (M + H⁺).

20

Beispiel 33 (Verbindung 121)

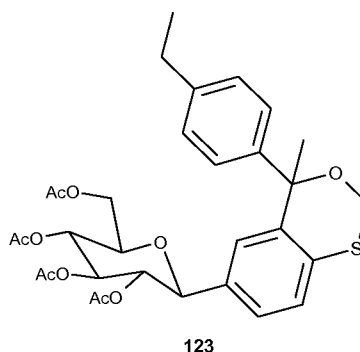


Synthese von Verbindung 122



- 5 Das Bromid **122** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **90**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 1-(5-Brom-2-fluorphenyl)-ethanon (Bioorg. Med. Chem. 14(20), 6832-46, 2006), mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

Synthese von Verbindung 123



10

Das peracylierte C-Glykosid **123** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten, als farbloser Feststoff als Diastereomerenmisch hergestellt. $C_{31}H_{36}O_{10}S$ (600.69), MS(ESI⁺) 618.25 (M + NH₄⁺).

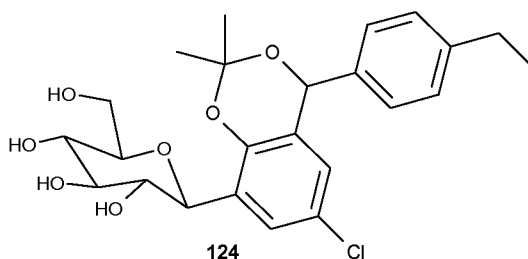
15

Synthese von Verbindung **121**

Nach Deacylierung von Verbindung **123** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das diastereomerenreine C-Glycosid **121** (Beispiel **33**) als farbloser Feststoff.

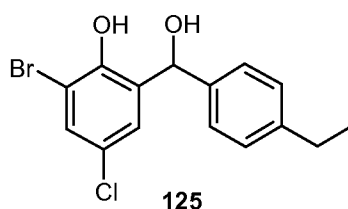
5 $C_{23}H_{28}O_6S$ (432.54), MS(ESI⁺) 415.20 (M - H₂O + H⁺).

Beispiel **34** (Verbindung **124**)



Synthese von Verbindung **125**

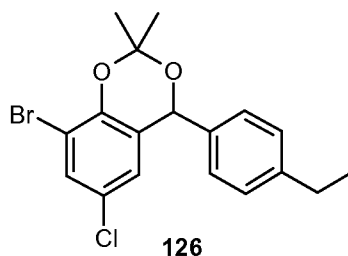
10



Das Bromid **125** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **90**, ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol und 3-Brom-5-chlor-2-hydroxy-benzaldehyd, mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

15

Synthese von Verbindung **126**



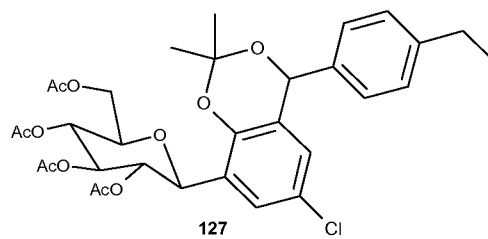
20

2.75 g (8.0 mmol) Phenol **125** werden in 50 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst. Nach Zugabe von 500 mg p-Toluolsulfonsäure läßt man die Reaktionslösung 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren, stellt durch Zugabe von 3 ml Triethylamin basisch und geengt dann ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-

Heptan = 1/6 bis 1/4) getrennt. Man erhält 2.4 g (78% Ausbeute) Bromid **126** als farbloses Öl. $C_{18}H_{18}BrClO_2$ (381.70), MS(ESI⁺) 381.08 (M + H⁺).

5

Synthese von Verbindung **127**

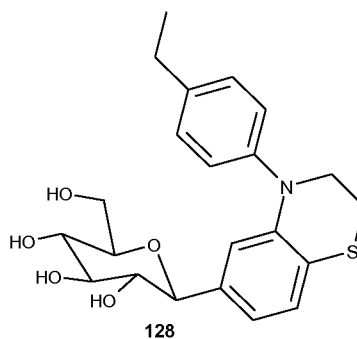


Das peracylierte C-Glykosid **127** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten, als farbloser Feststoff als Diastereomerenmischung hergestellt.

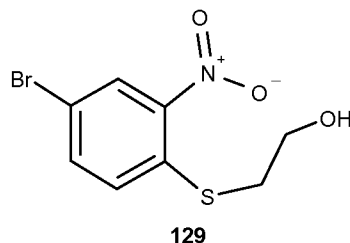
Synthese von Verbindung **124**

Nach Deacylierung von Verbindung **127** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **124** (Beispiel **34**) als farbloser Feststoff. $C_{24}H_{29}ClO_7$ (463.95), MS(ESI⁺) 407.17 (M - Aceton + NH₄⁺).

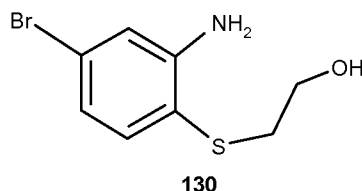
Beispiel **35** (Verbindung **128**)



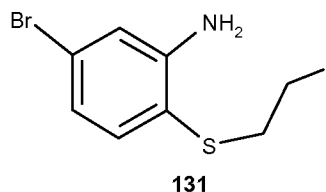
20

Synthese von Verbindung **129**

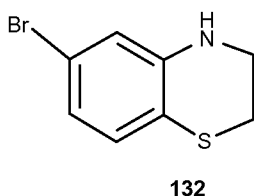
20.0 g (91.0 mmol) 2-Fluor-5-Bromnitrobenzol werden in 300 ml DMSO gelöst und
5 unter rühren mit 10.4 g (133.5 mmol) 2-Mercaptoethanol und 22.0 g (159 mmol)
Kaliumcarbonat-pulver versetzt. Nach 1 Stunde rühren (erwärmt sich bis auf maximal
45°C) wird die Lösung auf 300 ml Wasser und 300 ml Ethylacetat gegossen. Die
organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über
wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Man erhält 26 g Rohprodukt **129** als farbloser
10 Feststoff. $C_8H_8BrNO_3S$ (278.13), $MS(ESI^+)$ 278.05 ($M + H^+$).

Synthese von Verbindung **130**

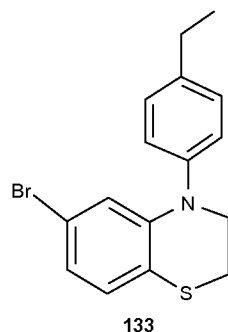
26 g Rohprodukt **129** werden in 300 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 57 g $SnCl_2$
15 läst man die Reaktionslösung 2 Stunden bei 70°C rühren und destilliert dann das
Ethanol weitgehend ab. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 300 ml
Wasser und 300 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal
mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt.
Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/1
20 bis 2/1) getrennt. Man erhält 11.1 g (49% Ausbeute über 2 Stufen) Verbindung **130** als
gelbliches zähes Öl. $C_8H_{10}BrOS$ (248.14), $MS(ESI^+)$ 248.00 ($M + H^+$).

Synthese von Verbindung **131**

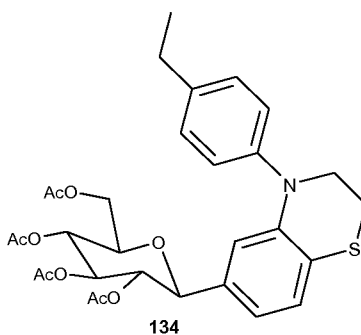
4.2 g (16.9 mmol) Anilin **130** wird in 160 ml Toluol gelöst. Unter rühren gibt man
5 nacheinander 5.8 g Triphenylphosphin, 4.2 g Imidazol und 4.2 g Iod zu und dann wird
90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zum Aufarbeiten wird die Lösung auf 150
ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Bei kräftiger Rührung gibt
man so viel Iod zu, bis die Toluolphase eine bleibende Iodfarbe hat. Überschüssiges
Iod wird danach mit einer 10 % igen Thiosulfatlösung oxidiert. Die organische Phase
10 wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert
und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel
(Ethylacetat/n-Heptan = 1/1 bis 1/0) getrennt. Man erhält 5.0 g (83% Ausbeute) Iodid
131 als rotbraune Kristalle. C_8H_9BrIS (358.04), $MS(ESI^+)$ 357.87 ($M + H^+$).

15 Synthese von Verbindung **132**

6.5 g (18.2 mmol) Iodid **131** wird in 150 ml DMF und 4 ml Triethylamin gelöst und dann
1 Stunde bei 100 °C gerührt. Zum Aufarbeiten wird die Lösung auf 150 ml Wasser und
150 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger
20 NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand
wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/4 bis 1/2)
getrennt. Man erhält 3.0 g (72% Ausbeute) Verbindung **132** als gelbliche Kristalle aus
n-Heptan/Ethylacetat. C_8H_8BrNS (230.13), $MS(ESI^+)$ 229.96 ($M + H^+$).

Synthese von Verbindung **133**

300 mg (1.3 mmol) 6-Brom-3-4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin **132** und 303 mg (1.3
5 mmol) 4-Ethyl-iodbenzol wird in 10 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 81 mg (0.13
mmol) BINAP, 60 mg (0.065 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipaladium und 375 mg
(3.9 mmol) Natrium-tert-butylat wird 8 Stunde am Rückfluß gekocht. Zum Aufarbeiten
wird die Lösung über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch
10 Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/3) getrennt. Man
erhält 98 mg (23% Ausbeute) Verbindung **133** als gelbliches Öl. C₁₆H₁₆BrNS
(334.28), MS(ESI⁺) 334.09 (M + H⁺).

Synthese von Verbindung **134**

15

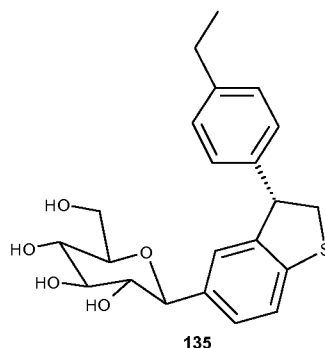
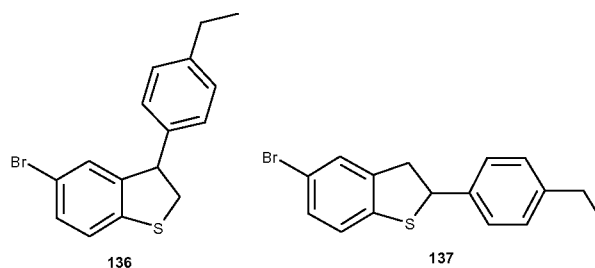
Das peracylierte C-Glykosid **95** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von
Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

20

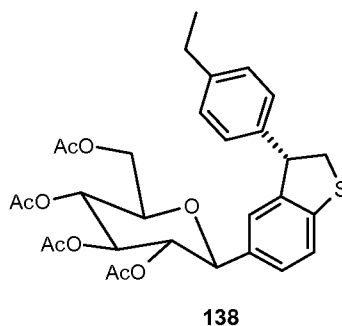
Synthese von Verbindung **128**

Nach Deacylierung von Verbindung **134** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das diastereomerenreine C-Glycosid **128** (Beispiel **35**) als farbloser Feststoff.

5 $C_{22}H_{27}NO_5S$ (417.53), MS(ESI⁺) 418.35 (M + H⁺).

Beispiel **36** (Verbindung **135**)10 Synthese von Verbindung **136** und **137**

10.0 g (46.9 mmol) 5-Brom-benzo[b]thiophen wird in 130 ml Ethylbenzol gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Unter starkem Rühren gibt man in drei Portionen insgesamt 15 g
15 Aluminiumtrichlorid zu und rührt weiter 1 Stunde bei 0 °C. Danach wird die Kühlung entfernt und weitere 30 Minuten gerührt. Zum Aufarbeiten wird die Lösung auf 150 ml Eiswasser und 150 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 0/1
20 bis 1/6) getrennt. Man erhält 11.8 g (78% Ausbeute) einer chromatographisch nicht trennbaren 1:1 Mischung von Verbindung **136** und **137** als farblose Flüssigkeit.

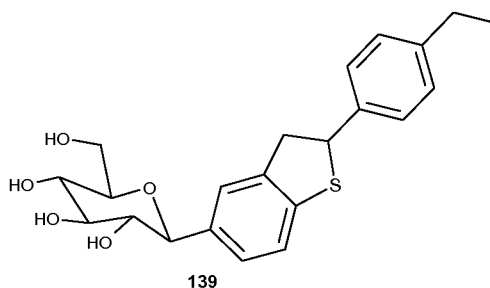
Synthese von Verbindung **138**

Das peracylierte C-Glykosid **138** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von
 5 Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. Das
 biologisch aktivste Diastereomer **138** (Aromat nach hinten) kristallisiert nach der
 Chromatographie, aus dem Gemisch der vier entstandenen Verbindungen, aus n-
 Heptan/Ethylacetat. $C_{30}H_{34}O_9S$ (570.66), MS(ESI⁺) 588.29 (M + NH₄⁺).

10 Synthese von Verbindung **135**

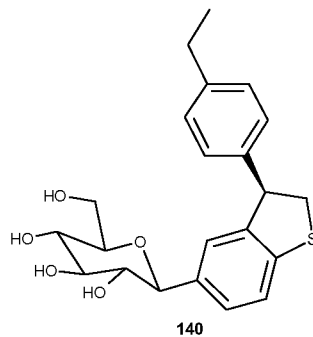
Nach Deacylierung von Verbindung **138** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man
 das diastereomerenreine C-Glycosid **135** (Beispiel **36**) als farbloser Feststoff.
 $C_{22}H_{26}O_5S$ (402.51), MS(ESI⁺) 420.27 (M + NH₄⁺).

15

Beispiel **37** (Verbindung **139**)

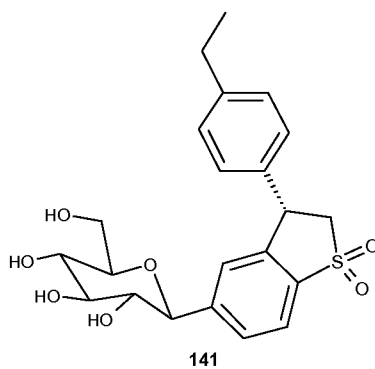
Verbindung **139** erhält man, durch weitere chromatographische Aufreinigung der
 Mutterlauge von der Synthese von **138** und anschließender Abspaltung der
 20 Acetatschutzgruppen (Vorschrift wie für Verbindung **8**), als nicht trennbares
 Diastereomergemisch **139**. $C_{22}H_{26}O_5S$ (402.51), MS(ESI⁺) 420.22 (M + NH₄⁺).

Beispiel 38 (Verbindung 140)

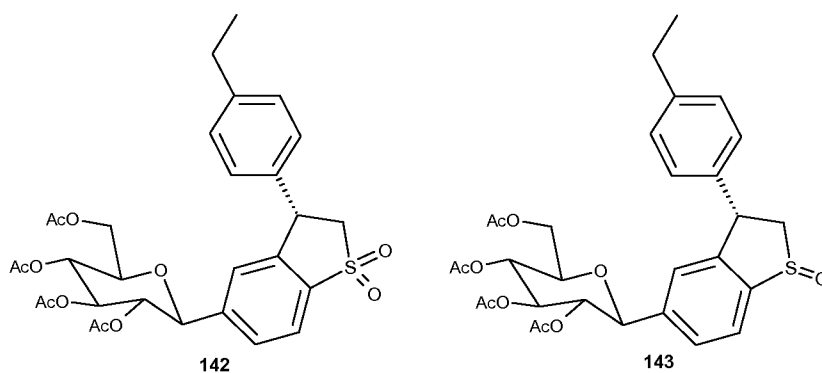


Auch Verbindung **140** erhält man, durch weitere chromatographische Aufreinigung der Mutterlauge von der Synthese von **138** und anschließender Abspaltung der Acetatschutzgruppen (Vorschrift wie für Verbindung **8**), als angereichertes Diastereomeren (ee = 90 %). $C_{22}H_{26}O_5S$ (402.51), MS(ESI⁺) 420.22 (M + NH₄⁺).

Beispiel 39 (Verbindung 141)



10

Synthese von Verbindung **142** und **143**

125 mg Verbindung **138** werden in 5 ml Methylenchlorid gelöst und mit 90 mg 55 % iger m-Chlorperbenzoesäure 30 Minuten bei Raumtemperatur oxidiert. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 10 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 10 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/2 bis 2/1) getrennt. Man erhält 95 mg (70% Ausbeute) diastereomerenreines Sulfon **142** und 30 mg (23% Ausbeute) Sulfoxid **143** als Diastereomerenmischung.

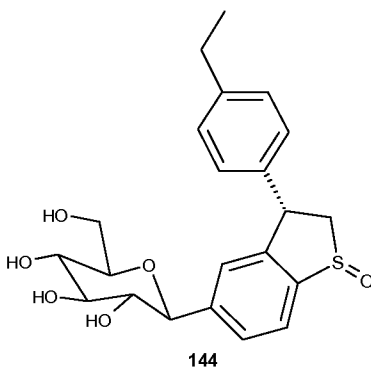
10

Synthese von Verbindung **141**

Nach Deacylierung von Verbindung **142** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das diastereomerenreine C-Glycosid **141** (Beispiel **39**) als farbloser Feststoff.

15 $C_{22}H_{26}O_7S$ (434.51), MS(ESI⁺) 435.22 (M + H⁺).

Beispiel **40** (Verbindung **144**)



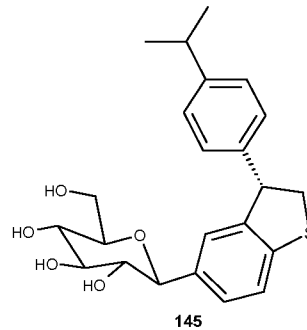
Nach Deacylierung von Verbindung **143** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glycosid **144** (Beispiel **40**) als Diastereomerenmischung als farbloser Feststoff.

20

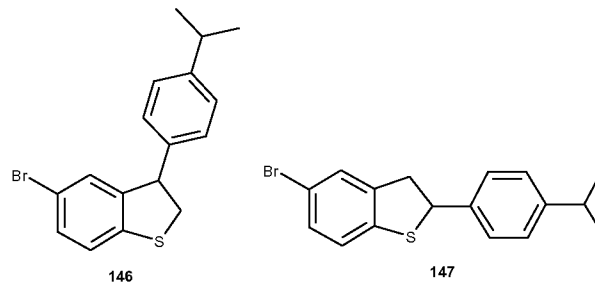
$C_{22}H_{26}O_6S$ (418.51), MS(ESI⁺) 419.21 (M + H⁺).

25

Beispiel 41 (Verbindung 145)



Synthese von Verbindung 146 und 147

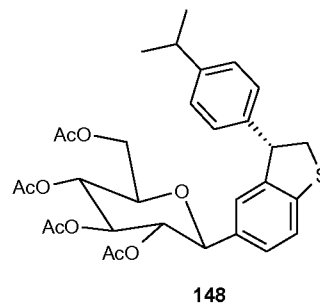


5

Die Bromide **146** und **147** werden, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **136** und **137**, ausgehend von 5-Brom-benzo[b]thiophen und iso-Propylbenzol, mit ähnlichen Ausbeuten als 1:1 Mischung erhalten.

10

Synthese von Verbindung 148

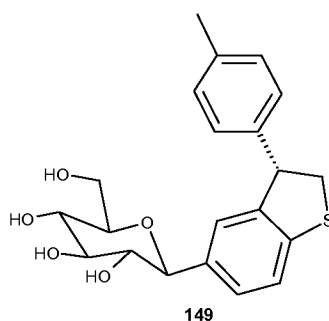
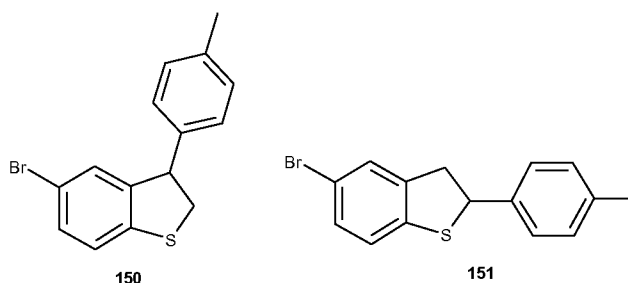


15

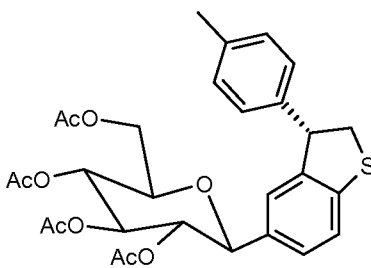
Das peracetylierte C-Glykosid **148** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{31}H_{36}O_9S$ (584.69), MS(ESI⁺) 602.25 (M + NH₄⁺).

Synthese von Verbindung **145**

Nach Deacylierung von Verbindung **148** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man
5 das diastereomerenreine C-Glycosid **145** (Beispiel **41**) als farbloser Feststoff.
 $C_{23}H_{28}O_5S$ (416.54), MS(ESI⁺) 399.12 (M - H₂O + H⁺).

Beispiel **42** (Verbindung **149**)Synthese von Verbindung **150** und **151**

Die Bromide **150** und **151** werden, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon
136 und **137**, ausgehend von 5-Brom-benzo[b]thiophen und Toluol, mit ähnlichen
20 Ausbeuten als 1:1 Mischung erhalten.

Synthese von Verbindung **152****152**

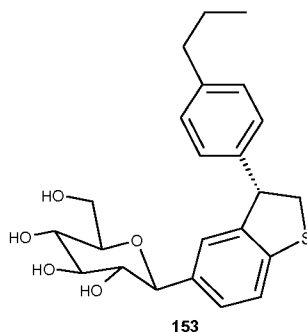
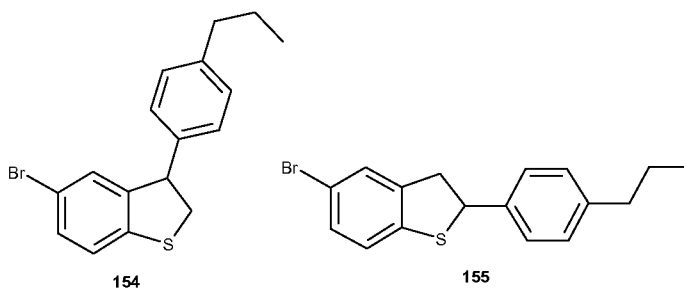
Das peracylierte C-Glykosid **152** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

5

Synthese von Verbindung **149**

Nach Deacylierung von Verbindung **152** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das diastereomerenreine C-Glykosid **149** (Beispiel **42**) als farbloser Feststoff.

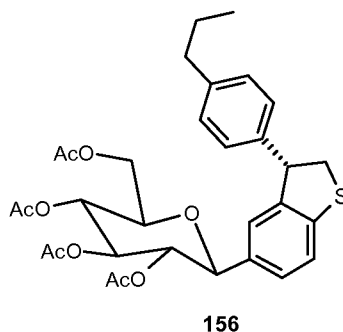
10 $C_{21}H_{24}O_5S$ (388.47), MS(ESI⁺) 371.17 (M - H₂O + H⁺).

Beispiel **43** (Verbindung **153**)**153**Synthese von Verbindung **154** und **155****154****155**

15

Die Bromide **154** und **155** werden, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **136** und **137**, ausgehend von 5-Brom-benzo[b]thiophen und iso-Propylbenzol, mit ähnlichen Ausbeuten als 1:1 Mischung erhalten.

5 Synthese von Verbindung **156**

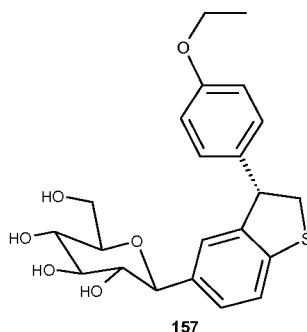


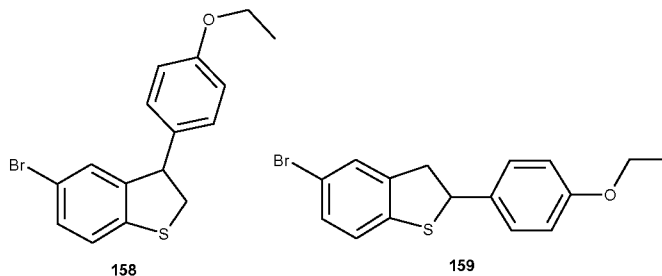
Das peracylierte C-Glykosid **156** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt. $C_{31}H_{36}O_9S$ (584.69), MS(ESI⁺) 602.25 (M + NH₄⁺).

Synthese von Verbindung **153**

Nach Deacylierung von Verbindung **156** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das diastereomerenreine C-Glycosid **153** (Beispiel **43**) als farbloser Feststoff. $C_{23}H_{28}O_5S$ (416.54), MS(ESI⁺) 434.31 (M + NH₄⁺).

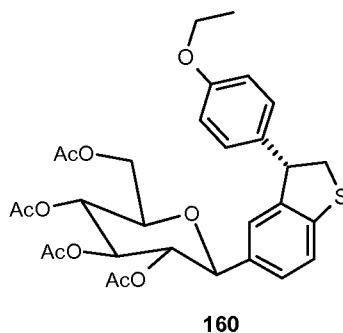
Beispiel **44** (Verbindung **157**)



Synthese von Verbindung **158** und **159**

- 5 Die Bromide **158** und **159** werden, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **136** und **137**, ausgehend von 5-Brom-benzo[b]thiophen und 1-Brom-4-ethoxy-benzol, mit ähnlichen Ausbeuten als 1:10 Mischung erhalten. Mit elektronenreicheren Brombenzolderivaten entsteht bevorzugt die zum Schwefel ortho stehende Verbindungen.

10

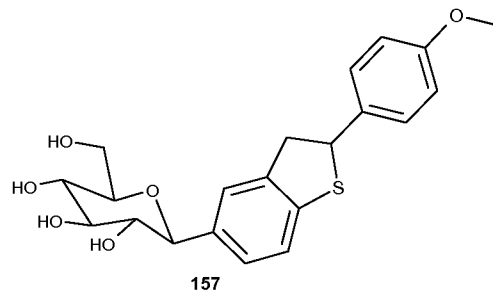
Synthese von Verbindung **160**

- 15 Das peracylierte C-Glykosid **160** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

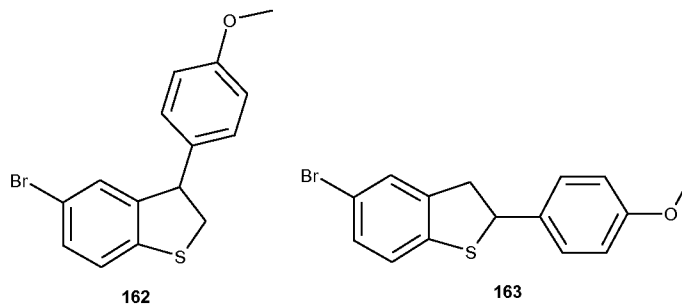
Synthese von Verbindung **157**

- 20 Nach Deacylierung von Verbindung **160** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das diastereomerenreine C-Glykosid **157** (Beispiel **44**) als farbloser Feststoff.
 $C_{22}H_{26}O_6S$ (418.51), MS(ESI⁺) 436.21 (M + NH₄⁺).

Beispiel 45 (Verbindung 161)



Synthese von Verbindung 162 und 163

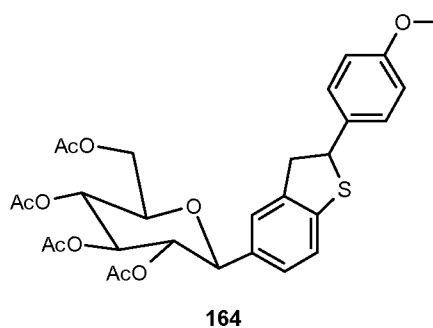


5

Die Bromide **162** und **163** werden, analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **136** und **137**, ausgehend von 5-Brom-benzo[b]thiophen und 1-Brom-4-methoxybenzol, mit ähnlichen Ausbeuten als 1:100 Mischung erhalten. Mit dem elektronenreichen 1-Brom-4-methoxy-benzol entsteht Verbindung **162** nur in Spuren und dieser Syntheseweg ist deshalb ungeeignet für die Herstellung diese Verbindung.

10

Synthese von Verbindung 164



15

Das peracylierte C-Glykosid **164** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff als Diastereomergemisch hergestellt.

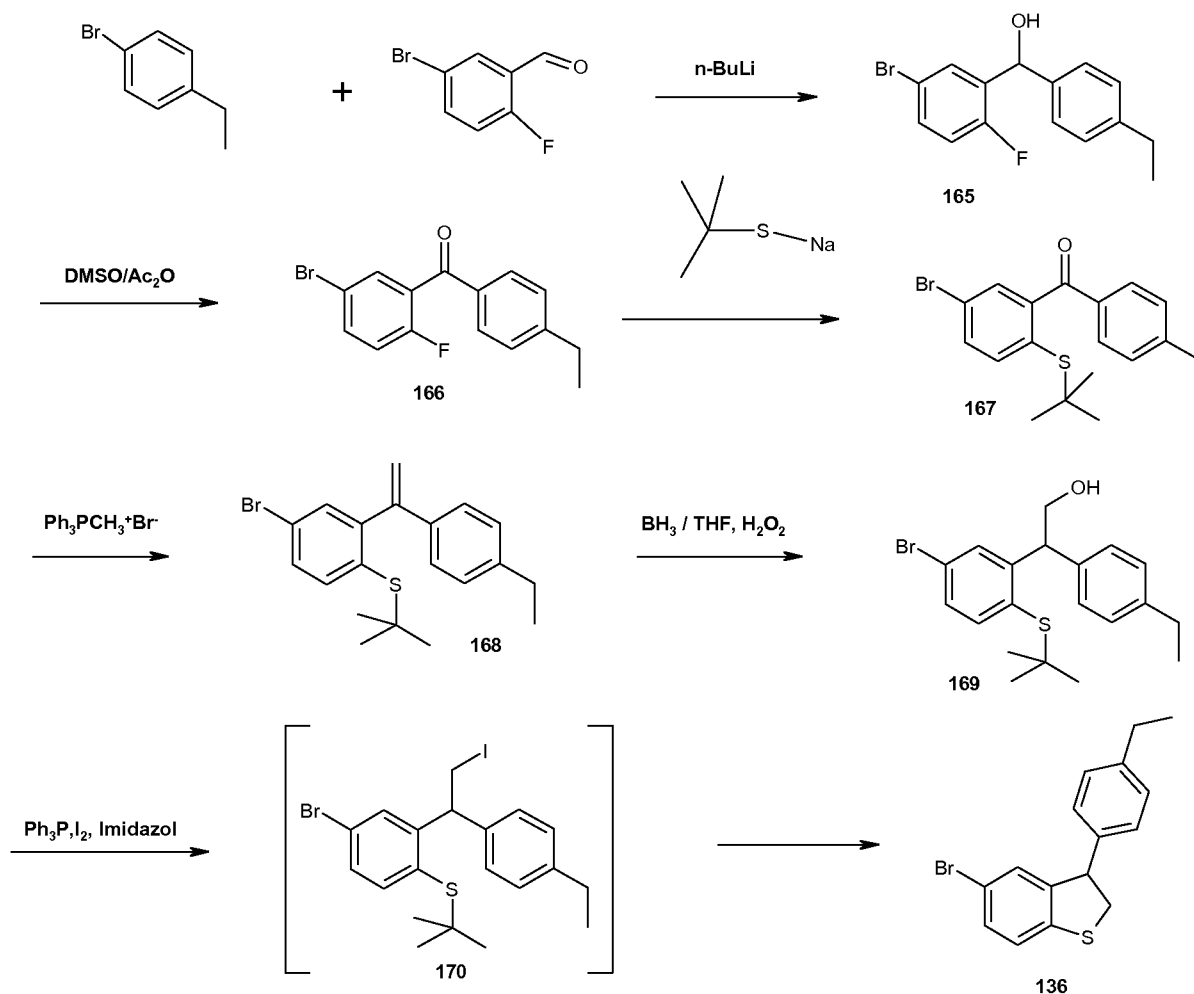
5 Synthese von Verbindung **161**

Nach Deacylierung von Verbindung **164** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man das C-Glykosid **161** (Beispiel **45**) als farbloser Feststoff. $C_{21}H_{24}O_6S$ (404.49), MS(ESI⁺) 387.21 (M - H₂O + NH₄⁺).

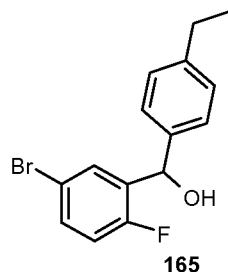
10

Alternativer Syntheseweg für das Aglykon **136**

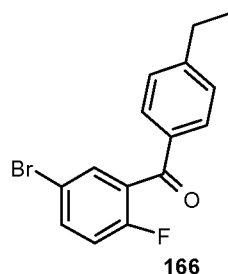
Syntheschema 4



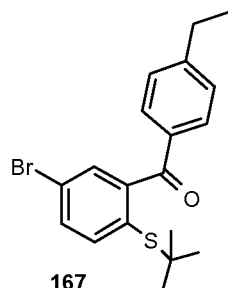
15

Synthese von Verbindung **165**

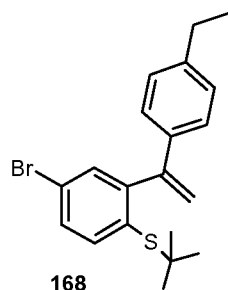
- 33.9 g (183 mmol) 1-Brom-4-ethyl-benzol **1** werden in 400 ml trockenem
- 5 Tetrahydrofuran (THF) gelöst und auf -78°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 69 ml einer 2.6 molaren n-Butyllithium Lösung in Toluol (180 mmol) wird die Reaktionslösung 20 Minuten bei -78°C gerührt. Zu der Reaktionslösung wird dann eine Lösung von 26.0 g (128 mmol) 2-Fluor-5-Brombenzaldehyd in 10 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C
- 10 gerührt. Die Lösung wird auf 500 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 500 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Man erhält 53 g Rohprodukt **165** als farbloses Öl.

15 Synthese von Verbindung **166**

- 53 g Rohprodukt **165** werden in 500 ml DMSO und 350 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 20 Stunden stehen gelassen. Die Lösung wird auf 500 ml Wasser und 500 ml
- 20 Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt.. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/6 bis 1/4) getrennt. Man erhält 47 g Benzophenon **166** (mit Nebenprodukten verunreinigt) als farbloses Öl.

Synthese von Verbindung **167**

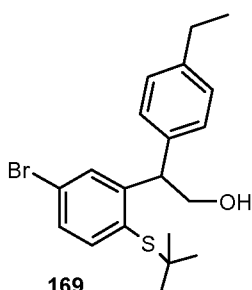
- 5 47 g verunreinigte Verbindung **166** werden in 325 ml DMSO gelöst und unter rühren mit 13.4 g (119.5 mmol) Natrium-2-methyl-2-propanthiolat versetzt. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 300 ml Wasser und 300 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch
- 10 Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/9 bis 1/6) getrennt. Man erhält 28.6 g (51% Ausbeute über 3 Stufen) Produkt **167** als farbloses Öl. $C_{19}H_{21}BrOS$ (376.05), $MS(ESI^+)$ 321.14 ($M - t-Bu + H^+$).

Synthese von Verbindung **168**

- 15 18.0 g (45.3 mmol) Methyl-tri-Phenylphosphonium-bromid werden in 115 ml trockenem Dioxan suspendiert und unter rühren mit 75.5 ml (75.5 mmol) 1 M Natrium-bis(trimethylsilyl)amid Lösung in THF versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird
- 20 11.4 g (30.2 mmol) Verbindung **167**, gelöst in 30 ml Dioxan zugetropft und 2 Stunde am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird auf 300 ml Wasser und 300 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung

gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Man erhält 12.2 g Rohprodukt **168** als farbloses Öl.

Synthese von Verbindung **169**

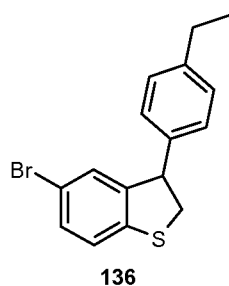


5

12.6 g Rohprodukt **168** werden in 120 ml trockenem THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 64 ml einer 1 M Boran-THF-Komplexlösung läst man auf Raumtemperatur auftauen und rührt weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird erneut auf 0°C gekühlt und mit 120 ml 3 M wässriger Natronlauge und anschließend mit 90 ml 30 % iger Wasserstoffperoxidlösung behandelt. Die Kühlung wird entfernt und die Lösung eine Stunde gerührt. Dann wird auf 300 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/9 bis 1/6) getrennt. Man erhält 6.8 g (57% Ausbeute über 2 Stufen) Produkt **169** als farbloses Öl.

10
15

Synthese von Verbindung **136**



5.0 g (12.7 mmol) Verbindung **169** wird in 75 ml Toluol gelöst. Unter rühren gibt man nacheinander 8.5 g Triphenylphosphin, 5.3 g Imidazol und 6.3 g Iod zu und dann wird 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Zum Aufarbeiten wird die Lösung auf 150 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Bei kräftiger Rührung gibt man so viel Iod

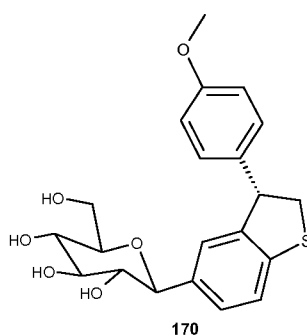
20

zu, bis die Toluolphase eine bleibende Iodfarbe hat. Überschüssiges Iod wird danach mit einer 10 % igen Thiosulfatlösung oxidiert. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt.

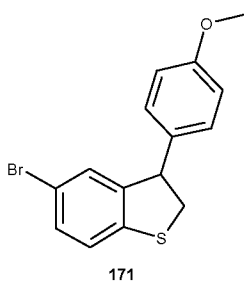
- 5 Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/15 bis 1/6) getrennt. Man erhält 2.8 g (69% Ausbeute) IVerbindung **136** als farbloses Öl. Die gemessenen physikalische Daten sind identisch mit der Verbindung **136**, hergestellt nach dem Syntheseweg für Beispiel 36 (Verbindung **135**).

10

Beispiel **46** (Verbindung **170**)



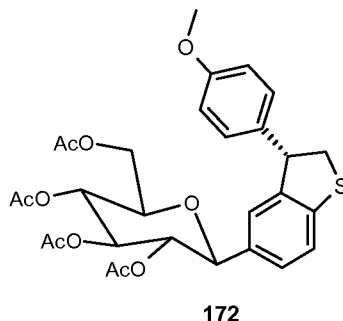
Synthese von Verbindung **171**



15

Das Bromide **171** wird analog der Vorschrift für die Synthese von Aglykon **136** (nach dem Syntheschema 4), ausgehend von 2-Fluor-5-Brombenzaldehyd und 1-Brom-4-methoxy-benzol, mit ähnlichen Ausbeuten erhalten.

20

Synthese von Verbindung **172**

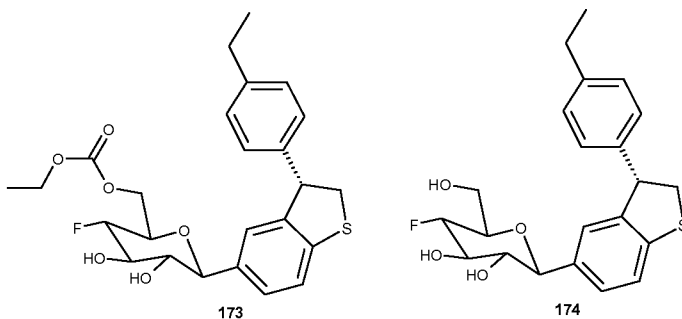
Das peracylierte C-Glykosid **172** wird, analog der Vorschrift für die Synthese von
 5 Verbindung **8**, mit ähnlichen Ausbeuten als farbloser Feststoff hergestellt.

Synthese von Verbindung **170**

Nach Deacylierung von Verbindung **172** (Vorschrift wie für Verbindung **8**) erhält man
 10 das diastereomerenreine C-Glykosid **170** (Beispiel **46**) als farbloser Feststoff.
 $C_{21}H_{24}O_6S$ (404.49), MS(ESI⁺) 422.38 (M + NH₄⁺).

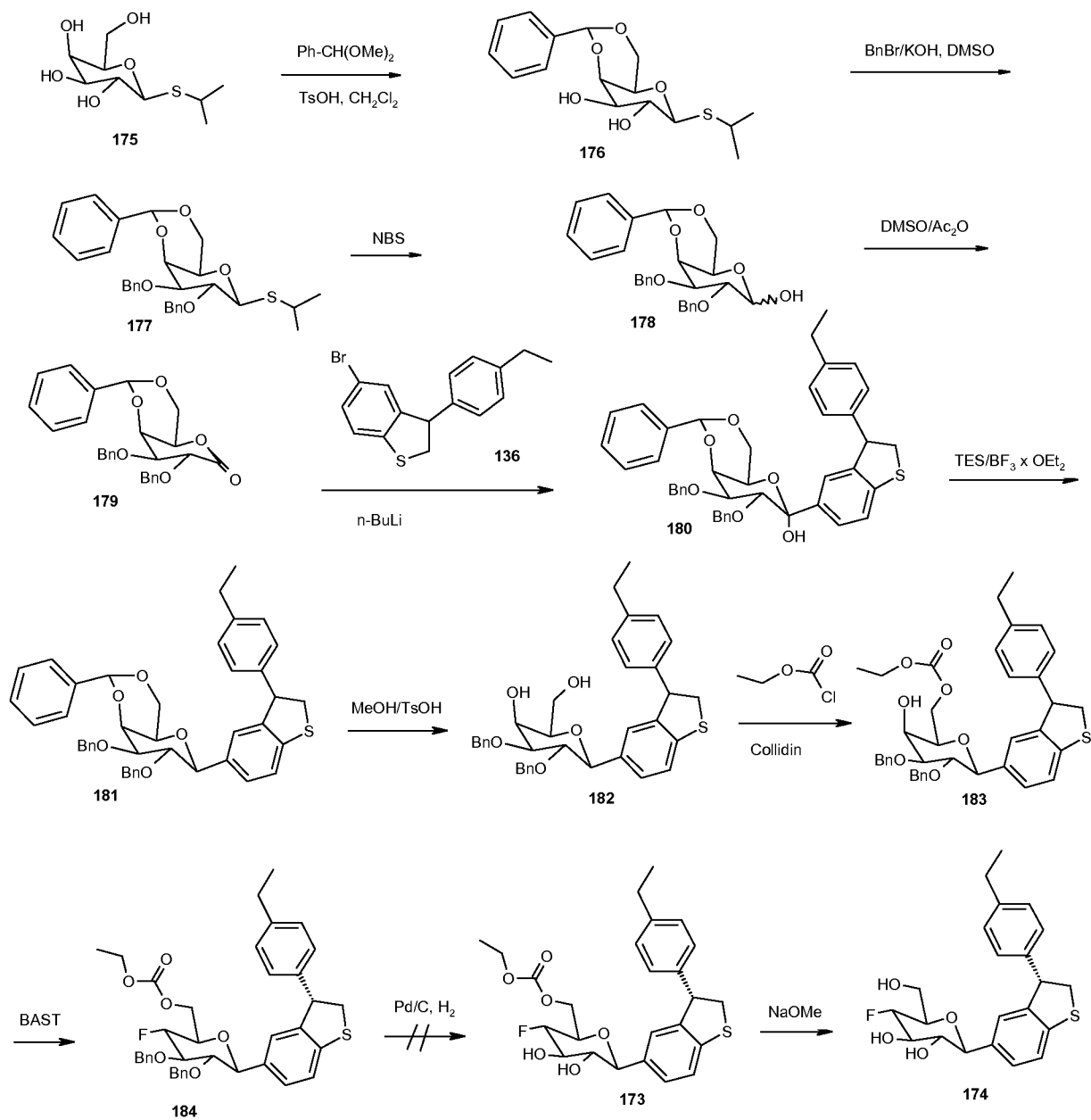
Synthese von 4-Desoxy-4-fluor- und 4,4-Didesoxy-4,4-difluor-glukose-derivaten

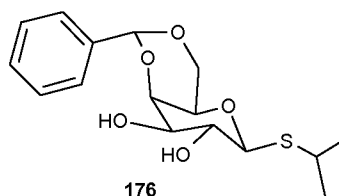
15

Beispiel **47** und **48** (Verbindung **173** und **174**)

20

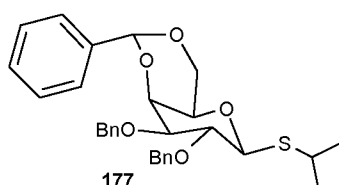
Syntheseschema 5



Synthese von Verbindung **176**

100 g (420 mmol) Isopropyl-beta-D-galaktopyranosid **175** werden in 1 l
5 Methylenchlorid suspendiert und nach Zugabe von 100 ml Benzaldehyd-dimethylacetal
und 1 g para-Toluolsulfonsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach rund 1
Stunde ist das Edukt klar gelöst. Nach Zugabe von 5 ml Triethylamin wird die
organische Phase über rund 150 ml Kieselgel filtriert, und mit 500 ml Ethylacetat
nachgewaschen. Es werden ungefähr 700 ml Lösungsmittel am Rotationsverdampfer
10 eingengt. Aus dieser Lösung kristallisiert innerhalb 1 Stunde das Produkt. Dieses wird
abgesaugt und mit Ethylacetat/n-Heptan = 1/3 gewaschen. Nach weiterem
Aufkonzentrieren der Mutterlauge erhält man eine zweite Kristallfraktion mit etwas
geringerer Reinheit. Man erhält 112 g Kristallfraktion 1 und 20 g Kristallfraktion 2
(insgesamt 96% Ausbeute) Benzylidenderivat **176**.

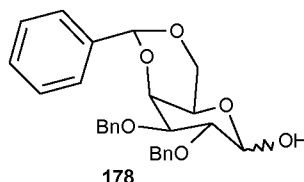
15

Synthese von Verbindung **177**

60 g (184 mmol) Galaktosederivat **176** werden in 1.2 l DMSO und 96 ml Benzylbromid
20 gelöst. Zu der Mischung werden portionsweise insgesamt 72 g Kaliumhydroxypulver
zugegeben wobei die Reaktionslösung zwischen 30 bis 40 °C gehalten wird. Bei einer
Reaktionstemperatur unter 30 °C und über 40 °C erhält man schlechtere Ausbeuten.
Nach Zugabe der kompletten Menge an Base läßt man noch 1 Stunden bei
Raumtemperatur rühren. Die Lösung wird auf 1 l Wasser und 1 l Ethylacetat/n-Heptan
25 (1:1) gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung

gewaschen, über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat/n-Heptan (1:1) nachgewaschen und aufkonzentriert. Man erhält 94.3 g einer Kristallfraktion **177** die leicht verunreinigt ist.

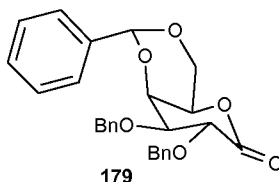
Synthese von Verbindung **178**



94.3 g Galaktosederivat **177** werden in 1.1 l Aceton und 100 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 31.5 g N-Bromsuccinimid (NBS) läßt man 15 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Circa 600 ml Aceton werden am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die restliche Lösung wird auf 1 l Wasser und 1 l Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat/n-Heptan (1:1) nachgewaschen und aufkonzentriert, bis die Kristallisation beginnt. Man erhält 69.2 g kristallines Produkt **178** (84% Ausbeute über 2 Stufen).

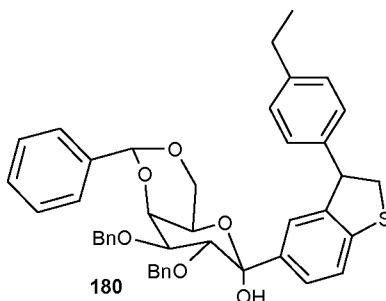
10

15 Synthese von Verbindung **179**



Der Alkohol **178** wird analog der Literaturvorschrift (Helvetica Chimica Acta- Vol. 89 (2006) Seite 648, Verbindung 17) zum Lakton **179** (96% Ausbeute) oxidiert.

20 Synthese von Verbindung **180**

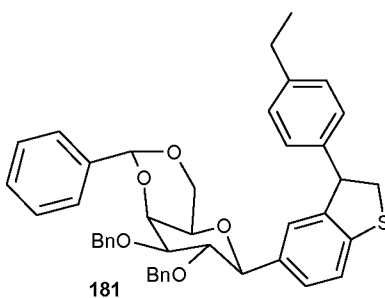


2.2 g (6.9 mmol) Bromid **136** wird in 45 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und auf -78°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 3 ml einer 2.6 molaren n-Butyllithium Lösung in Toluol (8 mmol) wird die Reaktionslösung 20 Minuten bei -78°C gerührt. Zu der

5 Reaktionslösung wird dann eine Lösung von 3.7 g (8.3 mmol) Lakton **179** in 10 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C gerührt. Die Lösung wird auf 50 ml 10 % ige Ammoniumchloridlösung und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Man erhält 6.1 g Rohprodukt **180** als farbloses Öl.

10

Synthese von Verbindung **181**

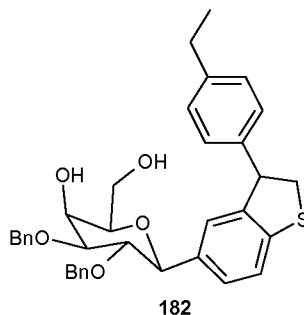


6.1 g Rohprodukt **180** werden in 40 ml Acetonitril und 7 ml Triethylsilan gelöst und auf

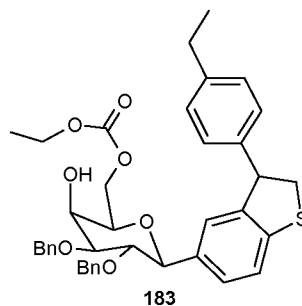
15 -40°C mit einem Aceton/Trockeneisgemisch unter einer Argonatmosphäre abgekühlt. Nach Zugabe von 3.5 ml Bortrifluoridetherat lässt man die Reaktionslösung 20 Minuten bei -40°C rühren. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische

20 Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/3 bis 2/1) getrennt. Man erhält 2.2 g (48% Ausbeute über 3 Stufen) Produkt **181** als farbloser Feststoff. $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{S}$ (670.88), $\text{MS}(\text{ESI}^+) 671.27 (\text{M} + \text{H}^+)$.

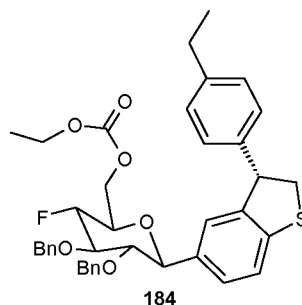
25

Synthese von Verbindung **182**

2.2 g C.Glykosid **181** wird in 7.5 ml Methylenchlorid und 25 ml Methanol gelöst und
5 nach Zugabe von 230 mg para-Toluolsulfonsäure 1 Stunde am Rotationsverdampfer
auf 50°C erwärmt (das Methylenchlorid destilliert dabei ab). Nach Zugabe von 1 ml
Triethylamin wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird durch
Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/1 bis 1/0) getrennt. Man
erhält 1.45 g (76% Ausbeute) Produkt **182** als farbloser Feststoff. C₃₆H₃₈O₅S (582.77),
10 MS(ESI⁺) 583.23 (M + H⁺).

Synthese von Verbindung **183**

1.45 g Diol **182** wird in 22 ml Collidin gelöst und nach Zugabe von 1.5 ml
15 Ethylchloroformat 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird
dann auf eine Mischung von 50 ml 2N wässrige HCL-Lösung und 50 ml Ethylacetat
gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit 50 ml 2N wässriger HCL-
Lösung und einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel
filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel
20 (Ethylacetat/n-Heptan = 1/2 bis 1/1) getrennt. Man erhält 1.4 g (86% Ausbeute)
Carbonat **183** als farbloser Feststoff. C₃₉H₄₂O₇S (654.83), MS(ESI⁺) 672.27 (M +
NH₄⁺).

Synthese von Verbindung **184**

5

700 mg (1.1 mmol) Galaktosederivat **183** wird in 8 ml Methylenchlorid gelöst. Unter Wasserbadkühlung tropft man 2 ml einer 50 % igen BAST/THF Lösung (Aldrich) zu und läßt 1 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionslösung wird vorsichtig auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-

10

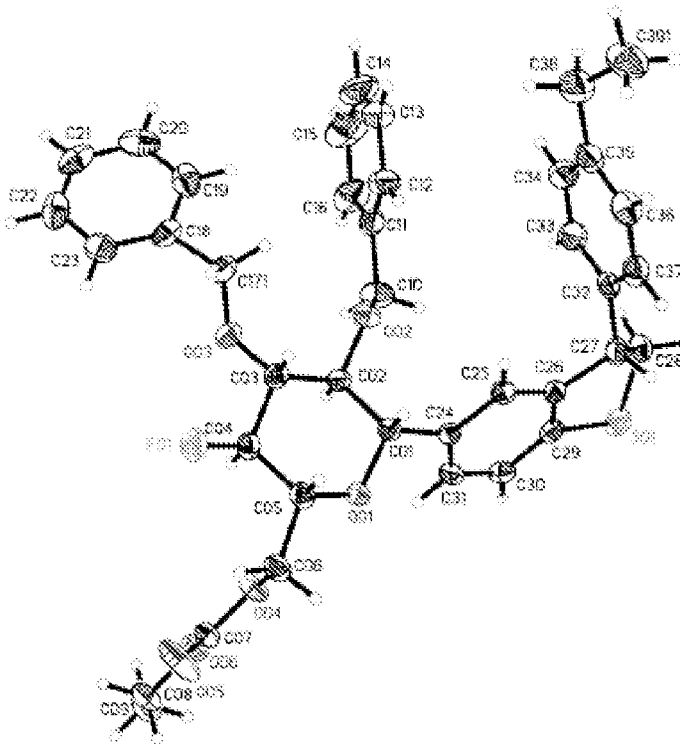
Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/3 bis 1/1) getrennt.

Man erhält 520 mg (74 % Ausbeute) Fluorglukosederivat **184** als farbloser Feststoff.

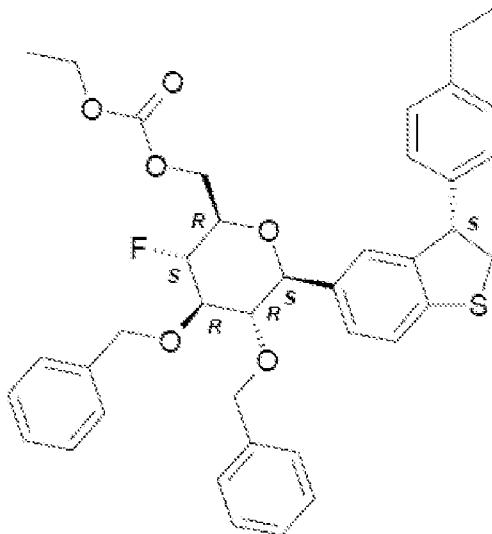
Das biologisch aktive Diastereomer **184** (Aromat nach hinten) kristallisiert nach der Chromatographie aus n-Heptan/Ethylacetat. Durch langsame Kristallisation, aus einer gesättigten Lösung von **184** in n-Heptan/Ethylacetat, erhält man Einkristalle, die für eine Einkristallröntgenstruktur geeignet sind. $C_{39}H_{41}O_6S$ (656.82), $MS(ESI^+)$ 674.30 (M + NH_4^+).

15

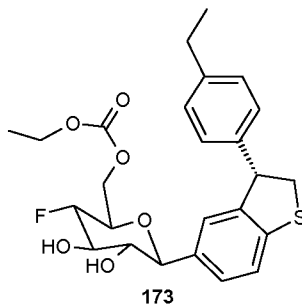
3-D-Struktur der Einkristalle von **184**



Zuordnung der Stereozentren für das kristalline Diastereomer **184**



5 Synthese von Verbindung **173** (Beispiel **47**)

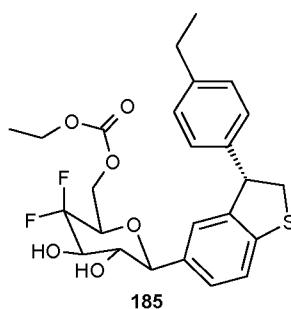


Die Benzylschutzgruppen der Verbindung **184** konnten nicht mit Palladium auf Aktivkohle als Hydrierungskatalysator abhydriert werden (vermutlich ist der Schwefel in

5 der Verbindung ein Katalysatorgift).

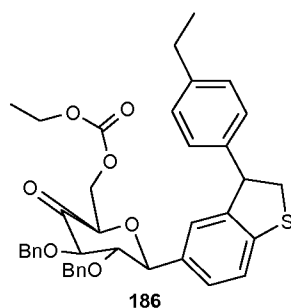
Bei der Entschützungsverfahren mit Thioethanol/ $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ wird die Verbindung zersetzt

Synthese von Verbindung **185** (Beispiel **49**)



10

Synthese von Verbindung **186**

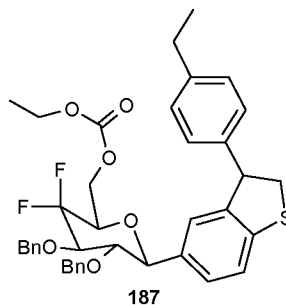


15

800 mg (1.3 mmol) Verbindung **183** werden in 18 ml 15 % iger Desmartin/
Methylenchloridlösung (Aldrich) gelöst. Nach 50 Stunden bei Raumtemperatur wird
die Reaktionslösung auf eine Mischung von 50 ml gesättigter wässriger
Natriumhydrogencarbonatlösung und 50 ml Ethylacetat gegossen. Die organische

Phase wird noch einmal mit Thiosulfatlösung und einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Man erhält 450 mg Rohprodukt **186** als farbloser Feststoff.

5 Synthese von Verbindung **187**

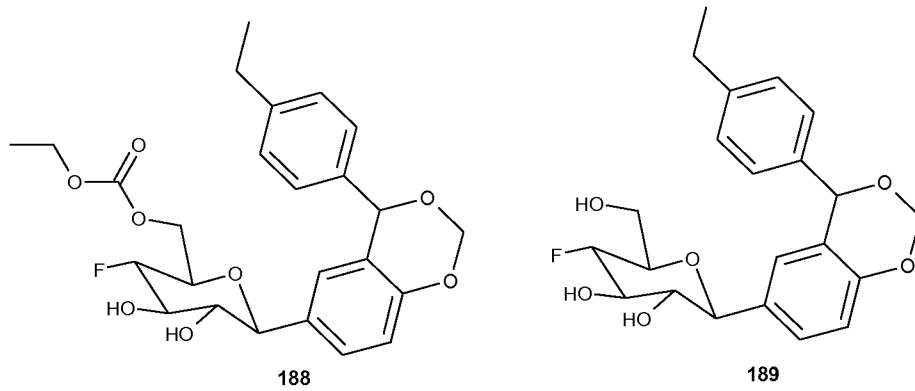


450 mg Keton **186** wird in 8 ml Methylenchlorid gelöst. Unter Wasserbadkühlung tropft man 2 ml einer 50 % igen BAST/THF Lösung (Aldrich) zu und lässt 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionslösung wird vorsichtig auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird noch einmal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/3 bis 1/1) getrennt. Man erhält 250 mg (54 % Ausbeute) Difluoroglucosederivat **187** als farbloser Feststoff. Das biologisch aktive Diastereomer **187** (Aromat nach hinten) kristallisiert nach der Chromatographie aus n-Heptan/Ethylacetat. $C_{39}H_{41}O_6S$ (656.82), MS(ESI⁺) 674.30 (M + NH₄⁺).

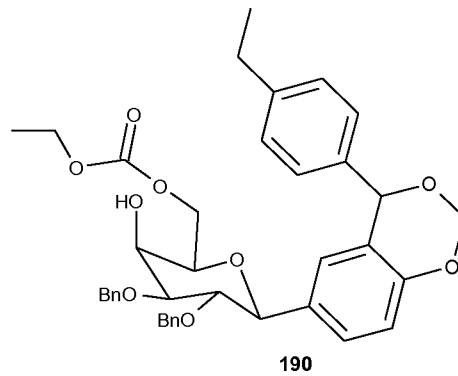
Synthese von Verbindung **185**

20 Analog der Verbindung **184** konnten auch die Benzylschutzgruppen der Verbindung **187** nicht mit Palladium auf Aktivkohle abhydriert werden. Bei der Entschützungsverfahren mit Thioethanol/BF₃ x OEt₂ wird die Verbindung ebenfalls zersetzt.

Beispiel **50** und **51** (Verbindung **188** und **189**)



Synthese von Verbindung **190**



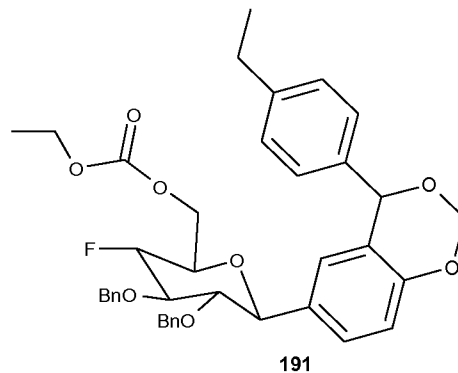
5

Das C-Glykosidderivat **190** wird analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **183**, ausgehend von Bromid **64** und Laktone **179**, mit ähnlichen Ausbeuten hergestellt.

$C_{39}H_{42}O_9$ (654.76), MS(ESI⁺) 672.37 (M + NH₄⁺).

10

Synthese von Verbindung **191**



Verbindung **191** wird analog der Vorschrift für die Synthese von Verbindung **184**, fluoriert. $C_{39}H_{41}FO_8$ (656.76), $MS(ESI^+)$ 674.22 ($M + NH_4^+$).

Synthese von Verbindung **188** (Beispiel **50**)

5

560 mg (0.85 mmol) Verbindung **191** werden in 15 ml Methylenchlorid und 1 ml 0.5 M HCl/Methanol gelöst und dann unter einer Wasserstoffatmosphäre (6 bar) mit 200 mg 10 % Palladium auf Aktivkohle 3 Stunden hydriert. Die Reaktionslösung wird über wenig Kieselgel filtriert, mit Methanol nachgewaschen und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/1 bis 1/0) getrennt. Man erhält 245 mg (60 % Ausbeute) C-Glycosid **188** (Beispiel **50**) als farbloser Feststoff. $C_{25}H_{29}FO_8$ (476.17), $MS(ESI^+)$ 499.17 ($M + Na^+$).

10

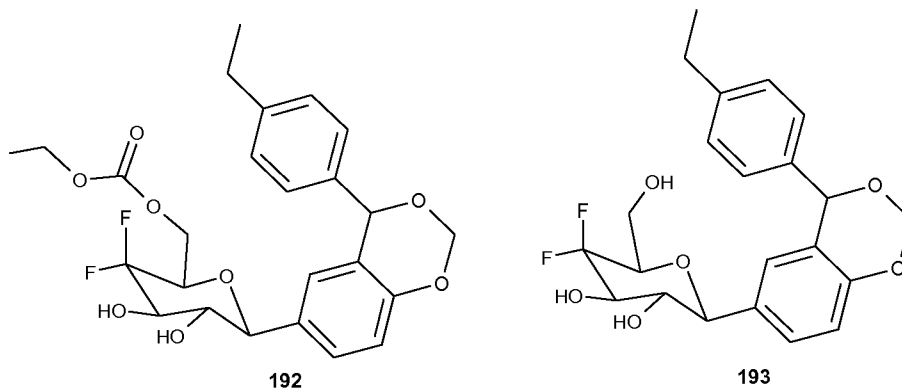
Synthese von Verbindung **189** (Beispiel **51**)

15

130 mg (0.27 mmol) Verbindung **188** werden in 5 ml Methanol aufgenommen und mit 0.3 ml 1 M NaOMe/MeOH versetzt. Nach einer Stunde wird mit 0.6 ml 0.5 M methanolischer HCl neutralisiert, eingengt und der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/n-Heptan = 1/1 bis 1/0) getrennt. Man erhält 85 mg (77% Ausbeute) Produkt **189** (Beispiel **51**) als farbloser Feststoff. $C_{22}H_{25}FO_6$ (404.44), $MS(ESI^+)$ 427.19 ($M + Na^+$).

20

Beispiel **52** und **53** (Verbindung **192** und **193**)



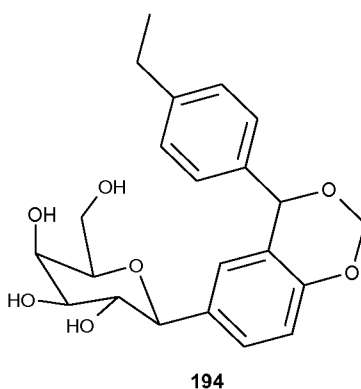
25

Die C-Glykoside **52** und **53** werden analog der Vorschrift für die Synthese von Beispiel **50** und **51** und Verbindung **187**, ausgehend vom Galaktosederivat **190**, mit ähnlichen Ausbeuten als Diastereomergemisch hergestellt.

MS für Verbindung **192**: $C_{25}H_{28}F_2O_8$ (494.49), MS(ESI⁻) 539.23 (M + HCOO⁻).

5 MS für Verbindung **193**: $C_{22}H_{24}F_2O_6$ (422.43), MS(ESI⁺) 445.13 (M + Na⁺).

Beispiel **54** (Verbindung **194**)

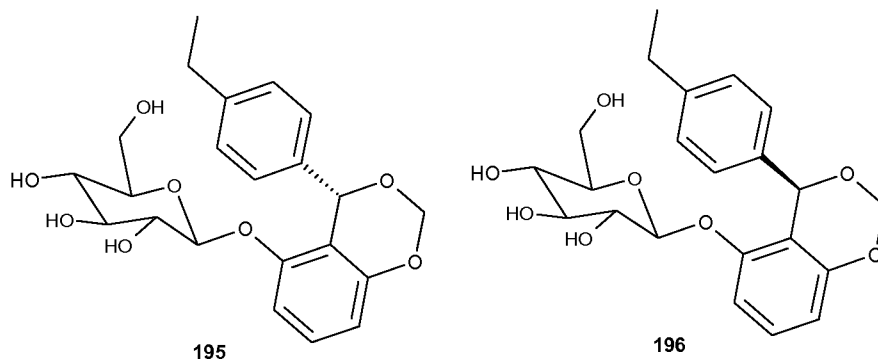


10

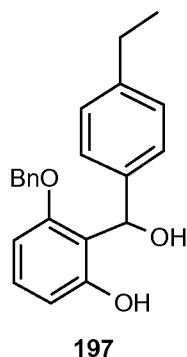
Das Galaktose-C-Glykoside **194** wird analog der Vorschrift für die Synthese von Beispiel **50**, ausgehend vom Galaktosederivat **190**, durch Hydrierung und anschließender Deacylierung, mit ähnlichen Ausbeuten als Diastereomergemisch hergestellt. $C_{22}H_{26}O_7$ (402.45), MS(ESI⁺) 425.15 (M + Na⁺).

15

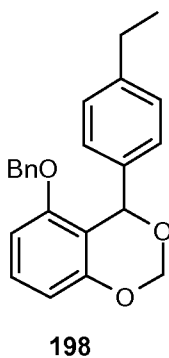
Beispiel **55** und **56** (Verbindung **195** und **196**)



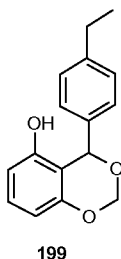
20

Synthese von Verbindung **197**

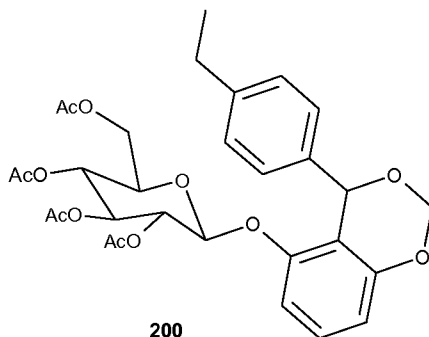
- Verbindung **197** wird ausgehend von 4-Brom-ethylbenzol **1** und 6-Benzyloxy-salicylaldehyd, analog der Synthese von Verbindung **63**, hergestellt. $C_{22}H_{22}O_3$ (334.42), MS(ESI⁺) 317.23 (M - H₂O + H⁺).

Synthese von Verbindung **198**

- Verbindung **198** wird durch Alkylierung von **197** mit Methylenchlorid und Natriumhydrid, analog der Synthese von Verbindung **64**, hergestellt.

Synthese von Verbindung **199**

- Das Aglykon **199** erhält man durch Hydrierung von Verbindung **198**, analog der Synthese von Verbindung **188**. $C_{16}H_{16}O_3$ (256.30), MS(ESI⁻) 225.03 (M - H₂CO - H⁺).

Synthese von Verbindung **200**

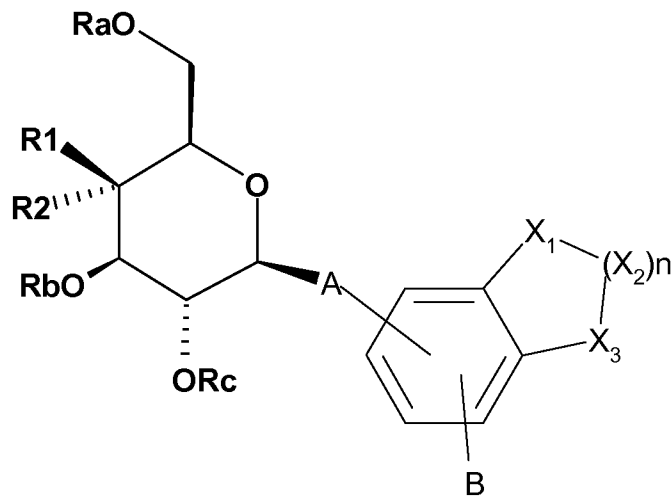
- 5 600 mg (2.34 mmol) Phenol **199** und 4.0 g (9.73 mmol) Acetobromglukose werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung werden nacheinander 1.3 g Bu₃BnNCl (PTK = Phasentransferkatalysator) und 1.5 g Kaliumcarbonat zugegeben und anschließend 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und
- 10 man erhält 3.2 g Rohprodukt **200**.

Synthese von Verbindung **195** und **196**

- Die O-Glykoside **195** und **196** werden analog der Vorschrift für die Synthese von
- 15 Verbindung **189** deacyliert und man erhält nach Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol/conz.Amoniak, 30/5/1) die reinen Diastereomeren **195** und **196**. Die Zuordnung der Stereochemie wurde über die biologische Aktivität getroffen. **195** (polarere Verbindung) ist biologisch am SGLT Transporter aktiv und **196** (unpolarere Verbindung) ist inaktiv.
- 20 MS für Verbindung **195**: C₂₂H₂₆O₈ (418.45), MS(ESI⁺) 441.20 (M + Na⁺).
MS für Verbindung **196**: C₂₂H₂₆O₆ (418.45), MS(ESI⁺) 419.23 (M + H⁺).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I,



5

worin bedeuten

R1 und R2 F; oder

R1 H und R2 F; oder

10 R1 F und R2 H, oder

R1 H und R2 OH; oder

R1 OH und R2 H;

15 Ra, Rb, Rc unabhängig voneinander Wasserstoff, COO(C₁-C₆)-alkyl, COO(C₁-C₆)-alkylen-R12;

20 R12 OH, F, O-(C₁-C₆)-Alkyl, 3-7 gliedriger monocyclischer gesättigter Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-7 gliedrige Ring weitere Substituenten wie OH, F, CF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-alkyl, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl und COOH enthalten kann;

A Bindung oder O;

B H, F, Cl, CF₃, CN, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy;

X1 CHR₃, CH₂, NH, NR₃, O, S, SO, SO₂;

X2 unabhängig voneinander CHR₃, CH₂, NH, NR₃, O, S, SO, SO₂;

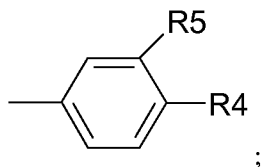
5 X3 CHR₃, CH₂, NH, NR₃, O, S, SO, SO₂;

mit der Maßgabe, dass genau ein X₁, X₂ oder X₃ CHR₃ oder NR₃ bedeutet; und

mit der Maßgabe, dass zwei Elemente NH, NR₃, O, S, SO, SO₂ nicht benachbart sind;

n 0,1, 2, 3, 4;

10



R4, R5 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, 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)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl, Alkyl bzw. O-Alkylresten 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, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂;

15

20

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze;

mit der Maßgabe, dass wenn R₁ = H und R₂ = OH X₁, (X₂)_n und X₃ nicht -CH(R₃)-CH₂-CH₂-, -CH(R₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(R₃)-CH₂- oder -CH(R₃)-CH₂-O- bilden.

25

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

B H, F, Cl, CF₃, CN, Methyl

30 bedeutet.

3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

5 n 1 oder 2 ist.

4. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 3, worin

10 Ra Wasserstoff, COO(C₁-C₆)-alkyl, COO(C₁-C₆)-alkylen-R12;

Rb, Rc Wasserstoff,

R12 3-6 gliedriger monocyclischer gesättigter Ring, der ein oder zwei
Sauerstoffatome enthalten kann und der 3-6 gliedrige Ring weitere
15 Substituenten wie OH, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl,
(C₁-C₆)-Alkyl, enthalten kann;
bedeuten.

20 5. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, worin

-X₁-(X₂)_n-X₃- ausgewählt ist aus der Gruppe

-CH(R3)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(R3)-CH₂-CH₂-, -CH(R3)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(R3)-
CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R3)-, -CH₂-CH₂-CH(R3)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(R3)-, -CH₂-
25 CH₂-CH₂-CH(R3)-, -O-CH₂-CH₂-CH(R3)-, -CH(R3)-CH₂-CH₂-O-, -CH(R3)-CH₂-O-, -
CH(R3)-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH(R3)-CH₂-S-, -CH(R3)-O-CH₂-O-, -CH(R3)-O-CH₂-S-, -
CH(R3)-S-CH₂-O-, -CH(R3)-O-CH₂-CH₂-S-, -CH(R3)-S-CH₂-CH₂-S-, -CH(R3)-O-CH₂-,
-CH(R3)-S-CH₂-, -CH(R3)-SO₂-CH₂-, -O-C(CH₃)₂-O-CH(R3)-, -N(R3)-CH₂-CH₂-S-, -
CH(R3)-CH₂-S-, -CH₂-CH(R3)-S-, -CH(R3)-CH₂-SO₂-, -CH(R3)-CH₂-SO-.

30

6. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, worin

worin

$-X_1-(X_2)_n-X_3-$ ausgewählt ist aus der Gruppe

$-CH(R_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(R_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_3)-$, $-CH_2-CH_2-$

5 $CH(R_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_3)-$, $-O-CH_2-CH_2-CH(R_3)-$,

$-CH(R_3)-CH_2-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH(R_3)-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-O-$

, $-CH(R_3)-O-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-$

CH_2-S- , $-CH(R_3)-O-CH_2-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-$, $-CH(R_3)-SO_2-CH_2-$, $-O-C(CH_3)_2-O-CH(R_3)-$

, $-N(R_3)-CH_2-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-CH_2-S-$, $-CH_2-CH(R_3)-S-$, $-CH(R_3)-CH_2-SO_2-$, $-CH(R_3)-$

10 CH_2-SO- .

7. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, worin

worin

$-X_1-(X_2)_n-X_3-$ ausgewählt ist aus der Gruppe

$-CH(R_3)-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH(R_3)-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-S-$, -

$CH(R_3)-S-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-$,

$-CH(R_3)-S-CH_2-$, $-CH(R_3)-SO_2-CH_2-$, $-O-C(CH_3)_2-O-CH(R_3)-$, $-N(R_3)-CH_2-CH_2-S-$, -

$CH(R_3)-CH_2-S-$, $-CH_2-CH(R_3)-S-$, $-CH(R_3)-CH_2-SO_2-$, $-CH(R_3)-CH_2-SO-$.

20

8. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, worin

worin

$-X_1-(X_2)_n-X_3-$ ausgewählt ist aus der Gruppe

25 $-CH(R_3)-O-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-O-CH_2-S-$, $-CH(R_3)-S-CH_2-O-$, $-CH(R_3)-CH_2-S-$.

9. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 8, worin

30

R4, R5 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, OH, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-

C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl bzw. O-Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
S-(C₁-C₆)-Alkyl;

bedeuten.

5

10. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 8, worin

R4 F, Cl, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;

10 R5 Wasserstoff;

bedeuten.

11. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 8, worin

R4 (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

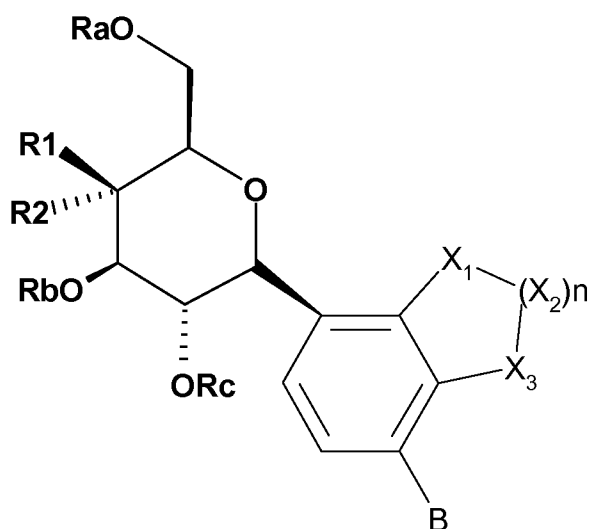
15

R5 Wasserstoff;

bedeuten.

12. Verbindung der Formel II

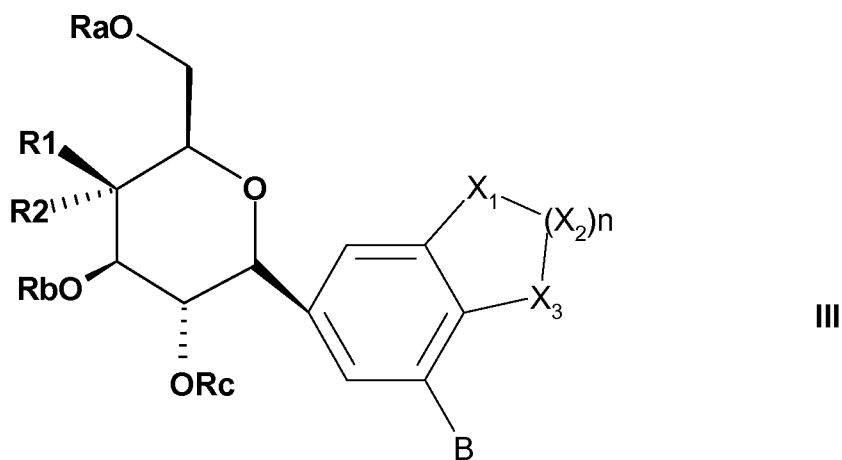
20



II

wobei R1, R2, Ra, Rb, Rc, B, X1, X2, X3 und n die in den Ansprüchen 1 bis 11 angegebenen Bedeutungen haben.

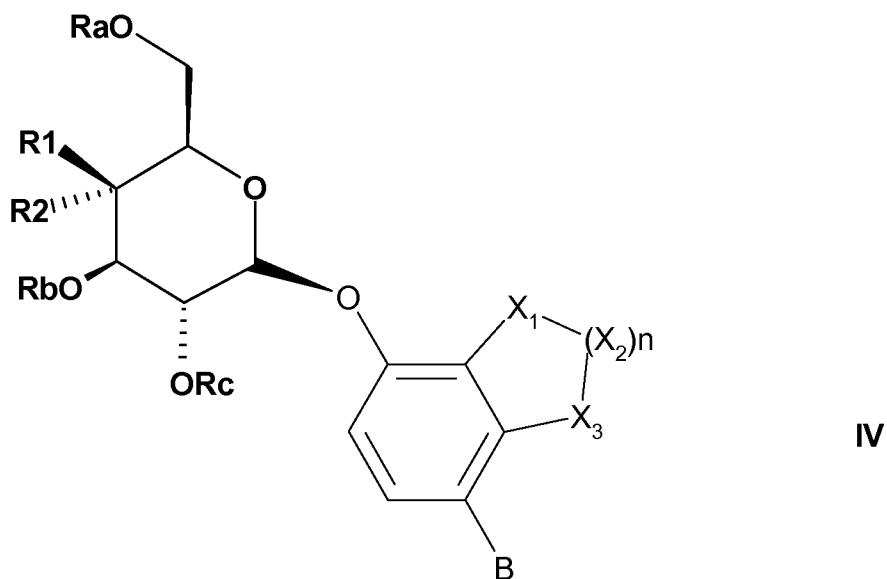
5 13. Verbindung der Formel III,



wobei R1, R2, Ra, Rb, Rc, B, X1, X2, X3 und n die in den Ansprüchen 1 bis 11 angegebenen Bedeutungen haben.

10

14. Verbindung der Formel IV,

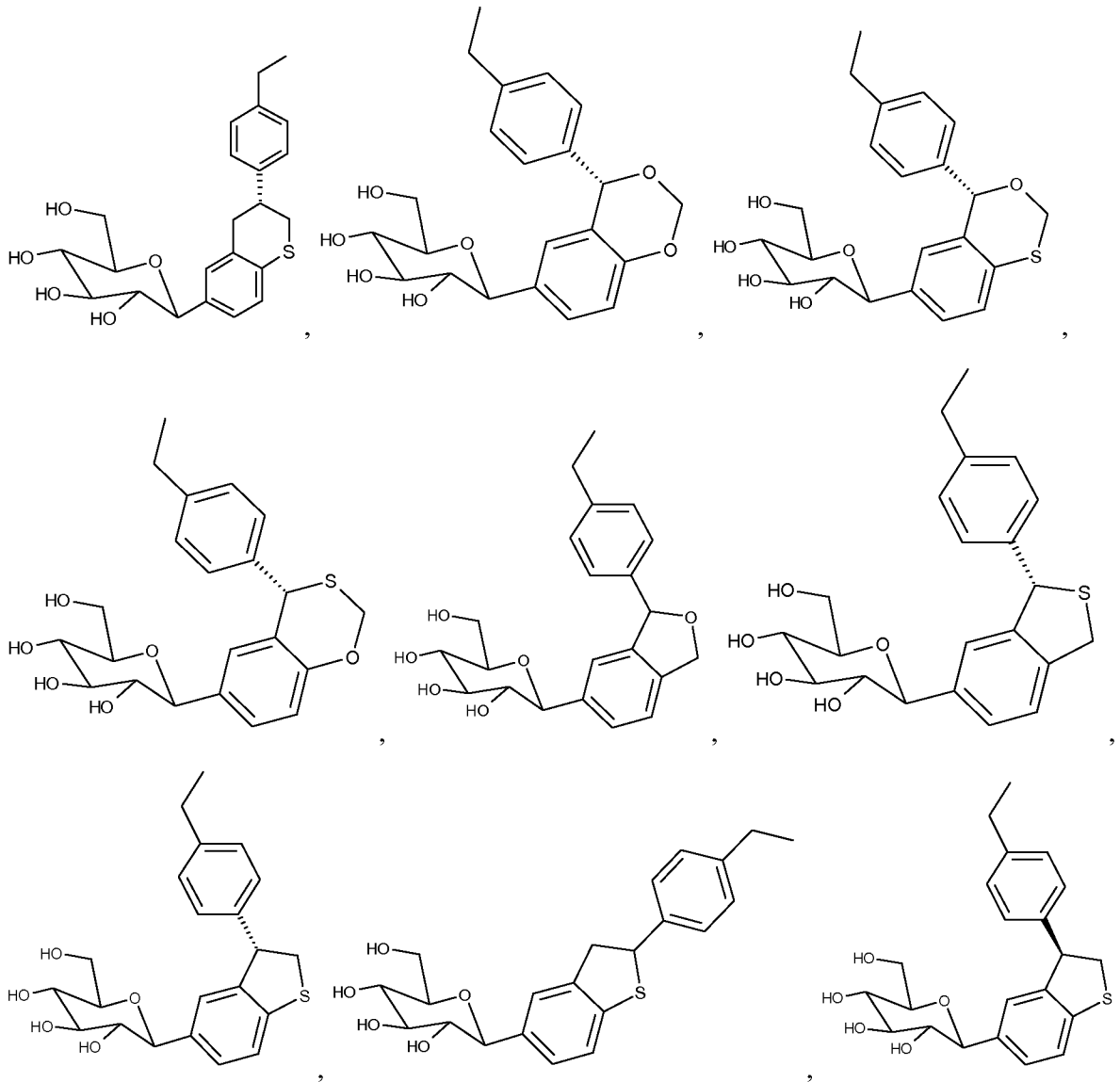


15

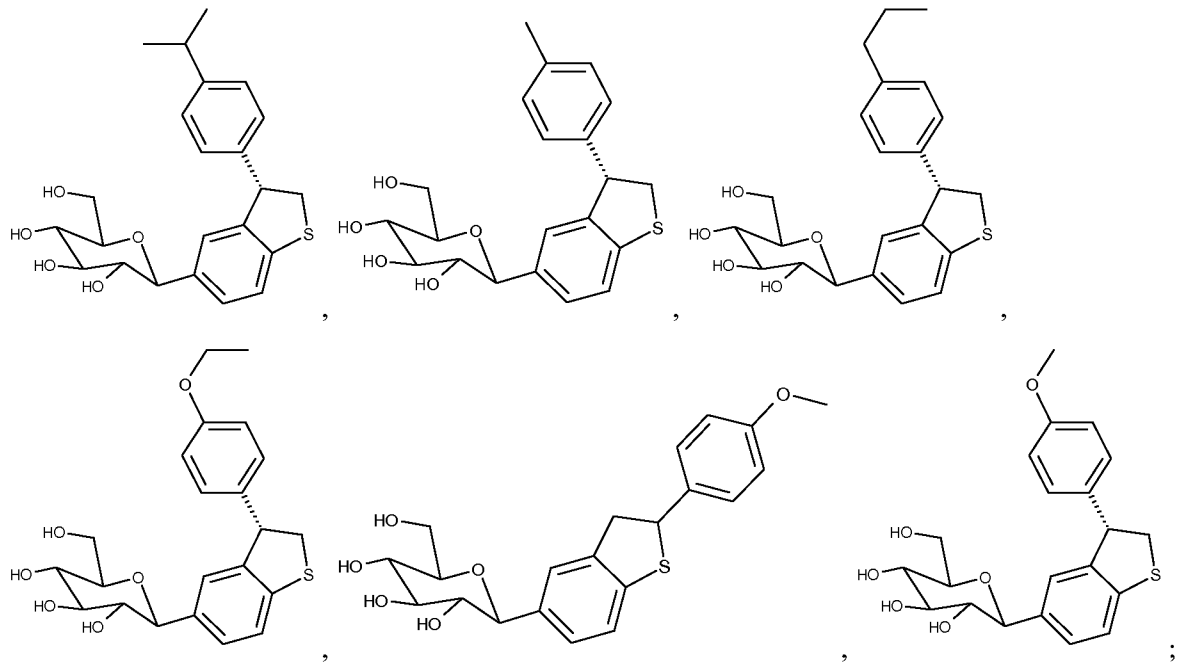
wobei R1, R2, Ra, Rb, Rc, B, X1, X2, X3 und n die in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen haben.

5

15. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 8, ausgewählt aus der Gruppe



10



sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze;

5

16. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

10 17. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

15 18. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

20 19. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

20. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

5

21. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/053063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07H17/00 A61K31/7042 A61P3/10 C07H7/04 C07H7/06
 C07D309/10 C07D407/04 C07D409/04 C07D411/04

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07H C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/124638 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; TSAKLAKIDIS CHRISTOS [DE]; BEIER NORBERT [DE]) 15 October 2009 (2009-10-15) the whole document	1-21
Y	WO 2005/012243 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; TANABE SEIYAKU CO [JP]; BEAVERS MARY PA) 10 February 2005 (2005-02-10) the whole document	1-21
X,P	WO 2010/128152 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BEBERNITZ GREGORY RAYMOND [US]; BHOSALE SANDEEP BHAU) 11 November 2010 (2010-11-11)	1-6, 9-11,13, 16-21
Y,P	claim 1; compounds 105 - 107, 111, 113 - 119	1-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 28 July 2011	Date of mailing of the international search report 04/08/2011
-------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/053063

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2009124638	A1	15-10-2009	AU 2009235786 A1	15-10-2009
			CA 2720586 A1	15-10-2009
			DE 102008017590 A1	08-10-2009
			EP 2260051 A1	15-12-2010
			JP 2011516511 A	26-05-2011
			US 2011028414 A1	03-02-2011

WO 2005012243	A2	10-02-2005	AR 048282 A1	19-04-2006
			AU 2004261664 A1	10-02-2005
			CA 2549025 A1	10-02-2005
			EA 200601554 A1	29-12-2006
			EP 1680131 A2	19-07-2006
			MY 142777 A	31-12-2010
			SG 130189 A1	20-03-2007

WO 2010128152	A1	11-11-2010	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/053063

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07H17/00 A61K31/7042 A61P3/10 C07H7/04 C07H7/06 C07D309/10 C07D407/04 C07D409/04 C07D411/04 ADD. Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTER GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07H C07D Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2009/124638 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; TSAKLAKIDIS CHRISTOS [DE]; BEIER NORBERT [DE]) 15. Oktober 2009 (2009-10-15) das ganze Dokument -----	1-21
Y	WO 2005/012243 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; TANABE SEIYAKU CO [JP]; BEAVERS MARY PA) 10. Februar 2005 (2005-02-10) das ganze Dokument -----	1-21
X,P	WO 2010/128152 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BEBERNITZ GREGORY RAYMOND [US]; BHOSALE SANDEEP BHAU) 11. November 2010 (2010-11-11)	1-6, 9-11,13, 16-21
Y,P	Anspruch 1; Verbindungen 105 - 107, 111, 113 - 119 -----	1-21
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
28. Juli 2011		04/08/2011
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Bardili, Burkhardt

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/053063

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2009124638 A1	15-10-2009	AU 2009235786 A1	15-10-2009
		CA 2720586 A1	15-10-2009
		DE 102008017590 A1	08-10-2009
		EP 2260051 A1	15-12-2010
		JP 2011516511 A	26-05-2011
		US 2011028414 A1	03-02-2011

WO 2005012243 A2	10-02-2005	AR 048282 A1	19-04-2006
		AU 2004261664 A1	10-02-2005
		CA 2549025 A1	10-02-2005
		EA 200601554 A1	29-12-2006
		EP 1680131 A2	19-07-2006
		MY 142777 A	31-12-2010
		SG 130189 A1	20-03-2007

WO 2010128152 A1	11-11-2010	KEINE	
