



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 09 343 T2 2006.10.26

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 385 856 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 09 343.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/11066

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 723 801.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/083066

(86) PCT-Anmeldetag: 08.04.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 24.10.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 04.02.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 22.02.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.10.2006

(51) Int Cl.⁸: C07H 7/04 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

283097 P 11.04.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, N.J., US

(72) Erfinder:

GOUGOUTAS, Z., Jack, Princeton, NJ 08540, US

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: AMINOSÄUREKOMPLEXE VON C-ARYLGLYCOSIDEN ZUR BEHANDLUNG VON DIABETES UND VERFAHREN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Bildung von kristallinen Aminosäurekomplexen aus amorphen C-Arylglucosiden, die zur Behandlung von Diabetes, insbesondere Typ-II-Diabetes, sowie von Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Fettsucht, Hypertriglyceridämie, Syndrom X, diabetischen Komplikationen, Atherosklerose und verwandten Krankheiten geeignet sind.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Etwa 100 Millionen Menschen leiden weltweit an Typ-II-Diabetes (NIDDM), der durch Hyperglykämie aufgrund einer übermäßigen Leber-Glucoseproduktion und peripherer Insulinresistenz gekennzeichnet ist, deren eigentliche Gründe bisher noch unbekannt sind. Hyperglykämie wird als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von diabetischen Komplikationen betrachtet und trägt wahrscheinlich direkt zur Störung der Insulinsekretion bei, die bei fortgeschrittenem NIDDM festgestellt wird. Die Normalisierung der Plasma-Glucose in NIDDM-Patienten würde die Insulinwirkung vorhersagbar verbessern und die Entwicklung von diabetischen Komplikationen ausgleichen. Ein Inhibitor des Natrium-abhängigen Glucosetransporters SGLT2 in der Niere unterstützt erwartungsgemäß die Normalisierung der Plasma-Glucosewerte und möglicherweise des Körpergewichts durch verstärkte Glucoseexkretion.

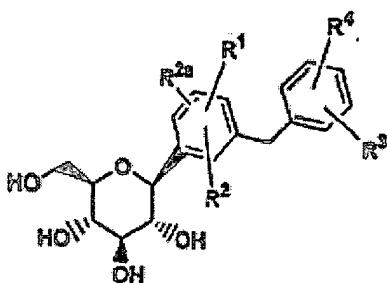
[0003] Hyperglykämie ist ein Kennzeichen des Typ-II-Diabetes (NIDDM); eine konsequente Kontrolle der Plasma-Glucosewerte bei Diabetes kann die Entwicklung von diabetischen Komplikationen und von β -Zellen-Versagen, das bei fortgeschritterer Krankheit festgestellt wird, hinaus zögern. Die Plasma-Glucose wird normalerweise in der Niere im Glomerulus filtriert und im proximalen Tubulus aktiv reabsorbiert. SGLT2 ist anscheinend der Haupttransporter, der für die Wiederaufnahme der Glucose an dieser Stelle verantwortlich ist. Der SGLT-spezifische O-Glucosid-Inhibitor Phlorizin oder eng verwandte Analoga hemmen diesen Wiederaufnahmeprozess bei diabetischen Nagern und Hunden, was zu einer Normalisierung der Plasma-Glucosewerte durch beschleunigte Glucoseexkretion ohne hypoglykämische Nebenwirkungen führt. Es wurde berichtet, dass die Langzeit (6 Monate)-Behandlung von diabetischen Zucker-Ratten mit einem O-Glucosid-SGLT2-Inhibitor die Insulinantwort auf Glykämie verbessert, die Insulinempfindlichkeit verbessert und das Einsetzen von Nephropathie und Neuropathie in diesen Tieren verzögert, ohne nachweisbare Pathologie in der Niere und ohne Elektrolyt-Ungleichgewicht im Plasma. Die selektive Hemmung von SGLT2 in diabetischen Patienten würde erwartungsgemäß die Plasma-Glucose durch verstärkte Glucose-Exkretion über den Urin normalisieren und dadurch die Insulinempfindlichkeit verbessern und die Entwicklung von diabetischen Komplikationen verzögern.

[0004] Die vorliegende Erfindung betrifft C-Arylglucoside, die Inhibitoren der Natrium-abhängigen Glucosetransporter sind, die in den Eingeweiden und der Niere (SGLT2) vorkommen, und ein Verfahren zur Behandlung von Diabetes, insbesondere Typ-II-Diabetes, sowie von Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Fettsucht, Hypertriglyceridämie, Syndrom X, diabetischen Komplikationen, Atherosklerose und verwandten Krankheiten, wobei solche C-Arylglucoside allein oder in Kombination mit ein, zwei oder mehreren anderen Typen eines Antidiabetikums und/oder ein, zwei oder mehreren anderen Typen von therapeutischen Mitteln, wie Blutfett senkende Mittel, eingesetzt werden.

Beschreibung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung von kristallinen 2:1- oder 1:1-Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren und amorpher C-Arylglucosid-Verbindungen der Formel I bereit,

I



wobei

R^1 , R^2 und R^{2a} unabhängig voneinander Wasserstoff, OH, OR⁵, Alkyl, -OCHF₂, -OCF₃, -SR^{5a} oder Halogen sind; R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, OH, OR^{5b}, Alkyl, Cycloalkyl, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, Halogen, -CONR⁶R^{6a}, -CO₂R^{5c}, -CO₂H, -COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -CH(OR^{5d})R^{6d}, -CN, -NHCOR^{5e}, -NHSO₂R^{5f}, -NHSO₂Aryl, -SR^{5g}, -SOR^{5h}, -SO₂R⁵ⁱ, -SO₂Aryl oder ein fünf-, sechs- oder siebengliedriger Heterocyclus, welcher 1 bis 4 Heteroatome, die N, O, S, SO und/oder SO₂ sind, im Ring enthalten kann, sind, oder R^3 und R^4 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen kondensierten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden, welcher 1 bis 4 Heteroatome im Ring enthalten kann, die N, O, S, SO und/oder SO₂ sind;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} und R^{5i} unabhängig voneinander Alkyl sind;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} und R^{6d} unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Alkylaryl oder Cycloalkyl sind, oder R^6 und R^{6a} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen kondensierten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Heterocyclus bilden, welcher 1 bis 4 Heteroatome im Ring enthalten kann, die N, O, S, SO und/oder SO₂ sind.

[0006] Die Verbindungen der Formel I, wie in der U.S.-Anmeldung mit der Serien-Nr. 09/679,027 beschrieben, die hier durch Bezugnahme eingeschlossen ist, besitzen Aktivität als Inhibitoren der Natrium-abhängigen Glucosetransporter, die in den Eingeweiden und in der Niere von Säugern festgestellt werden und bei der Behandlung von Diabetes und der mikro- und macrovaskulären Komplikationen des Diabetes, wie Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie und Wundheilung, geeignet sind.

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt ein Mittel zur Umwandlung von Verbindungen der Formel I aus viskosen Ölen und amorphen Feststoffen in steuerbare kristalline Feststoffe bereit, die 1) zweckmäßig isoliert und umgewandelt werden können, 2) bis zu einer konstanten reproduzierbaren Reinheit umkristallisiert werden können und 3) unter Bereitstellung von Arzneimitteln formuliert werden können, die als Tabletten oder in Lösung zur Behandlung oder Verzögerung des Fortschreitens oder Ausbruchs von Diabetes, insbesondere Typ-I- und Typ-II-Diabetes, einschließlich von Komplikationen des Diabetes, einschließlich Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie und verzögerte Wundheilung, und von verwandten Krankheiten, wie Insulinresistenz (gestörte Glucose-Homöostase), Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, erhöhte Blutwerte von Fettsäuren oder Glycerin, Fetsucht, Hyperlipidämie, einschließlich von Hypertriglyceridämie, Syndrom X, Atherosklerose und Bluthochdruck, und zur Erhöhung der Lipoproteinwerte mit hoher Dichte, verabreicht werden können, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I als Aminosäurekomplex an einen menschlichen Patienten, der der Behandlung bedarf, verabreicht wird.

[0008] Zusätzlich wird erfindungsgemäß ein Verfahren zur Behandlung von Diabetes und verwandten Krankheiten, wie vorstehend und im Folgenden definiert, bereitgestellt, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Kombination eines Komplexes aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren und einer Verbindung der Struktur I und ein weiterer Typ von Antidiabetikum und/oder ein weiterer Typ von therapeutischem Mittel, wie ein Blutfett senkendes Mittel, an einen menschlichen Patienten, der der Behandlung bedarf, verabreicht wird.

[0009] Die Bedingungen, Krankheiten und Erkrankungen, die kollektiv als "Syndrom X" (auch als metabolisches Syndrom bekannt) bezeichnet werden, sind bei Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727–34 (1997) erläutert.

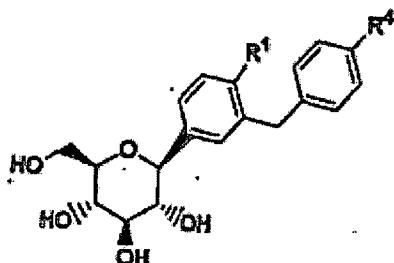
[0010] Der Begriff "anderer Typ von therapeutischen Mitteln", wie hier verwendet, bezieht sich auf ein oder mehrere Antidiabetika (die anders sind als die SGLT2-Inhibitoren der Formel I), auf ein oder mehrere Mittel ge-

gen Fettsucht, Mittel gegen Bluthochdruck, Antithrombozytenmittel, Mittel gegen Atherosklerose und/oder ein oder mehrere Blutfett senkende Mittel (einschließlich von Mitteln gegen Atherosklerose).

[0011] Bei dem obigen erfindungsgemäßem Verfahren wird der erfindungsgemäße Aminosäurekomplex der Verbindung der Struktur I in einem Gewichtsverhältnis zu dem einen, den zwei oder den mehreren Antidiabetika und/oder dem einen, den zwei oder mehreren anderen Typen von therapeutischen Mitteln (in Abhängigkeit von seiner Wirkungsweise) im Bereich von etwa 0,01:1 bis etwa 300:1, vorzugsweise von etwa 0,1:1 bis etwa 10:1 verabreicht.

[0012] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IA

IA



wobei R¹ Wasserstoff, Halogen, Niederalkoxy oder Niederalkyl ist und R⁴ Niederalkyl, R^{5a}O, -OCHF₂, -SR^{5g}, -SOR^{5h}, -SO₂R⁵ⁱ oder OH ist. Es ist bevorzugt, dass R¹ para zur Glucosidbindung und der R⁴-Substituent in der para-Position gebunden sind.

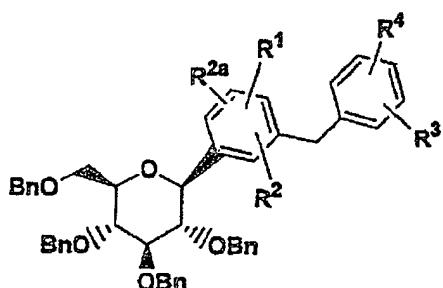
Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0013] Die erfindungsgemäßem Aminosäurekomplexe aus den Verbindungen der Formel I können durch die folgende Beschreibung hergestellt werden, wobei die Temperaturen in Grad Celsius ausgedrückt sind.

[0014] Eine Verbindung der Formel I wird in einem wassermischbaren Lösungsmittel, wie Ethanol, i-Propanol, Methanol, welches auf 50–80° erhitzt wird, gelöst. Die Lösung wird schnell in eine wässrige oder alkoholische 50–80°-Lösung übergeführt, die entweder ein oder zwei Äquivalente entweder des (D)- oder (L)-Enantiomers einer natürlichen Aminosäure enthält. Bei langsamem Abkühlen bilden sich Kristalle des gewünschten Komplexes und können durch Filtration isoliert werden.

[0015] Die Verbindungen der Formel I können, wie in Schema I gezeigt, durch Behandlung von Verbindungen der Formel II

II



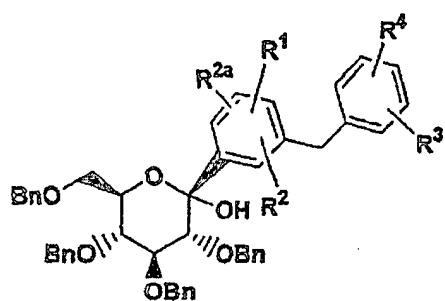
(wobei Bn = Benzyl)

mit H₂ in Gegenwart eines Katalysators, wie 1) Pd/C, unter Verwendung eines Lösungsmittels, wie MeOH oder EtOH, oder 2) vorzugsweise Pd(OH)₂, unter Verwendung eines Lösungsmittels, wie EtOAc, hergestellt werden. Alternativ können die Verbindungen der Formel I durch Behandlung der Verbindungen der Formel II mit einer Lewis-Säure, wie BBr₃, BCl₃ oder BCl₃·Me₂S, in einem Lösungsmittel, wie CH₂Cl₂, bei –78° hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel I können auch durch Behandlung von Verbindungen der Formel II in einem Lösungsmittel, wie EtSH, das BF₃·Et₂O enthält, bei 20° hergestellt werden.

[0016] Die Verbindungen der Formel II können durch Behandlung von Verbindungen der Formel III mit Silanen, wie Et₃SiH oder vorzugsweise (iPr)₃SiH, in einem Lösungsmittel, wie MeCN oder Gemische von

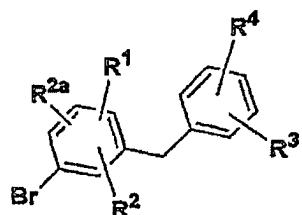
MeCN/CH₂Cl₂, das eine Lewis-Säure, wie BF₃·Et₂O, enthält, bei –30° hergestellt werden.

III



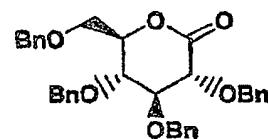
[0017] Die Verbindungen der Formel III können durch Kupplung einer Verbindung der Formel IV

IV



mit einer Verbindung V

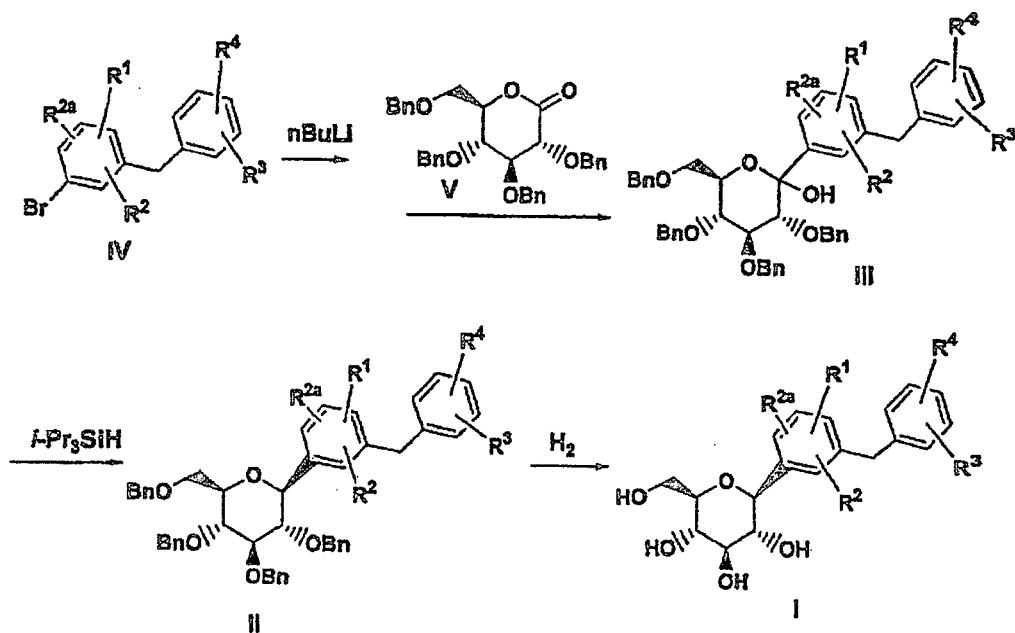
V



hergestellt werden.

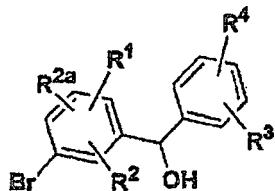
[0018] Zur Kupplung werden die Verbindungen der Formel IV durch Behandlung mit n-BuLi oder t-BuLi bei –78° in einem Lösungsmittel, wie THF, vor Zugabe des Lactons V aktiviert. Die Herstellung des Lactons V ist bei R. Benhaddou, S Czernecki, et al., Carbohydr. Res., 260 (1994), 243–250, beschrieben.

Schema 1



[0019] Die Verbindungen der Formel IV können, wie in Schema 2 gezeigt, durch Behandeln von Verbindungen der Formel VI

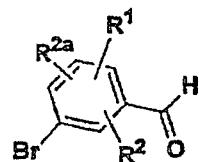
VI



mit Silanen, wie Et₃SiH, in einem Lösungsmittel, wie MeCN oder CH₂Cl₂, das eine Lewis-Säure, wie BF₃·Et₂O oder TFA, enthält, bei -30° bis +60° hergestellt werden.

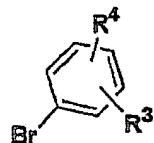
[0020] Die Verbindungen der Formel VI können durch Kupplung von im Handel erhältlichen Brombenzaldehyden der Formel VII

VII



mit entweder dem organometallischen Lithium- oder dem Magnesium-Derivat der Verbindungen der Formel VIII

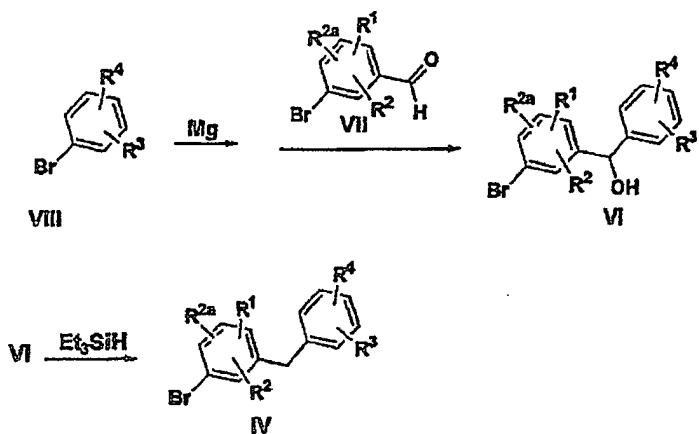
VIII



in einem Lösungsmittel, wie Et₂O oder THF, unter Anwendung von dem Fachmann geläufigen Bedingungen hergestellt werden.

[0021] Die Verbindungen der Formel VIII sind entweder im Handel erhältlich oder werden leicht durch den Fachleuten bekannte Standardverfahren hergestellt.

Schema 2



[0022] Die Verbindungen der Formel I, wobei R⁴ CH(OR^{5h})R^{6d} ist, können durch Behandlung der Verbindungen der Formel I, wobei R⁴ COR^{6b} ist, nacheinander mit 1) einem Acetylierungsmittel, wie AC₂O, in einem Lösungsmittel, wie Pyridin allein oder CH₂Cl₂, das 1,5 Äquivalente einer Base, wie Et₃N, enthält, 2) einem Reduktionsmittel, wie NaBH₄, in einem Lösungsmittel, wie EtOH, 3) einem Alkylierungsmittel, wie R^{5h}Br oder R^{5h}I, in

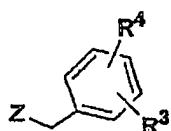
Gegenwart einer Base, wie NAH , in einem Lösungsmittel, wie DMF , und 4) alkalischen Esterhydrolysebedingungen, wie LiOH in einem 2:3:1-Gemisch von $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, hergestellt werden.

[0023] Die Verbindungen der Formel I, wobei $\text{R}^4 \text{CH(OH)R}^{6c}$ ist, können durch Behandlung der Verbindungen der Formel I, wobei $\text{R}^4 \text{COR}^{6b}$ ist, mit einem Reduktionsmittel, wie NaBH_4 , in einem Lösungsmittel, wie EtOH , hergestellt werden.

[0024] Die Verbindungen der Formel I, wobei $\text{R}^4 \text{COR}^{6b}$ ist, können durch Behandlung der Verbindungen der Formel II, wobei $\text{R}^4 \text{COR}^{6b}$ ist, mit einer Lewis-Säure, wie BCl_3 oder BBr_3 , bei -78° in einem Lösungsmittel, wie CH_2Cl_2 , hergestellt werden.

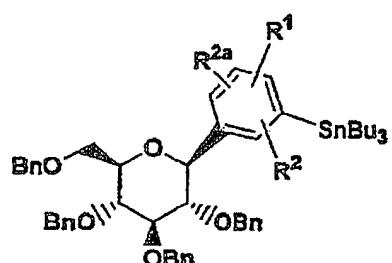
[0025] Die Verbindungen der Formel II, wobei A CH_2 ist und $\text{R}^4 -\text{COR}^{6b}$ ist, können, wie in Schema 3 gezeigt, durch Kupplung der im Handel erhältlichen oder leicht zugänglichen Verbindungen der Formel IX

IX



wobei Z Br oder Cl ist, mit Verbindungen der Formel X

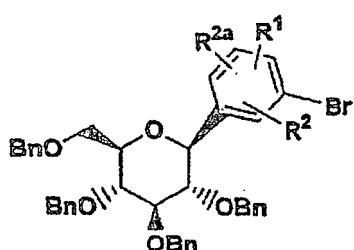
X



durch Erhitzen der beiden Verbindungen in einem Lösungsmittel, wie PhMe , in Gegenwart eines Katalysators, wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, hergestellt werden.

[0026] Die Verbindungen der Formel X können aus den Verbindungen der Formel XI

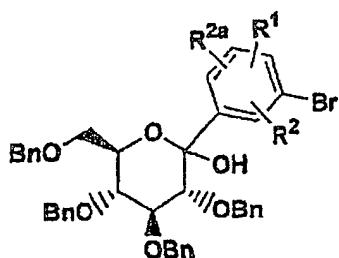
XI



durch Behandlung mit $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ und einem Katalysator, wie $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, in einem Lösungsmittel, wie Toluol , hergestellt werden.

[0027] Die Verbindungen der Formel XI können aus den Verbindungen der Formel XII

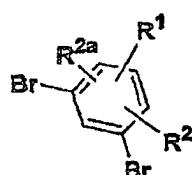
XII



durch Behandlung mit Silanen, wie $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ oder Et_3SiH , in einem Lösungsmittel, wie MeCN, das eine Lewis-Säure, wie $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, enthält, bei -30° hergestellt werden.

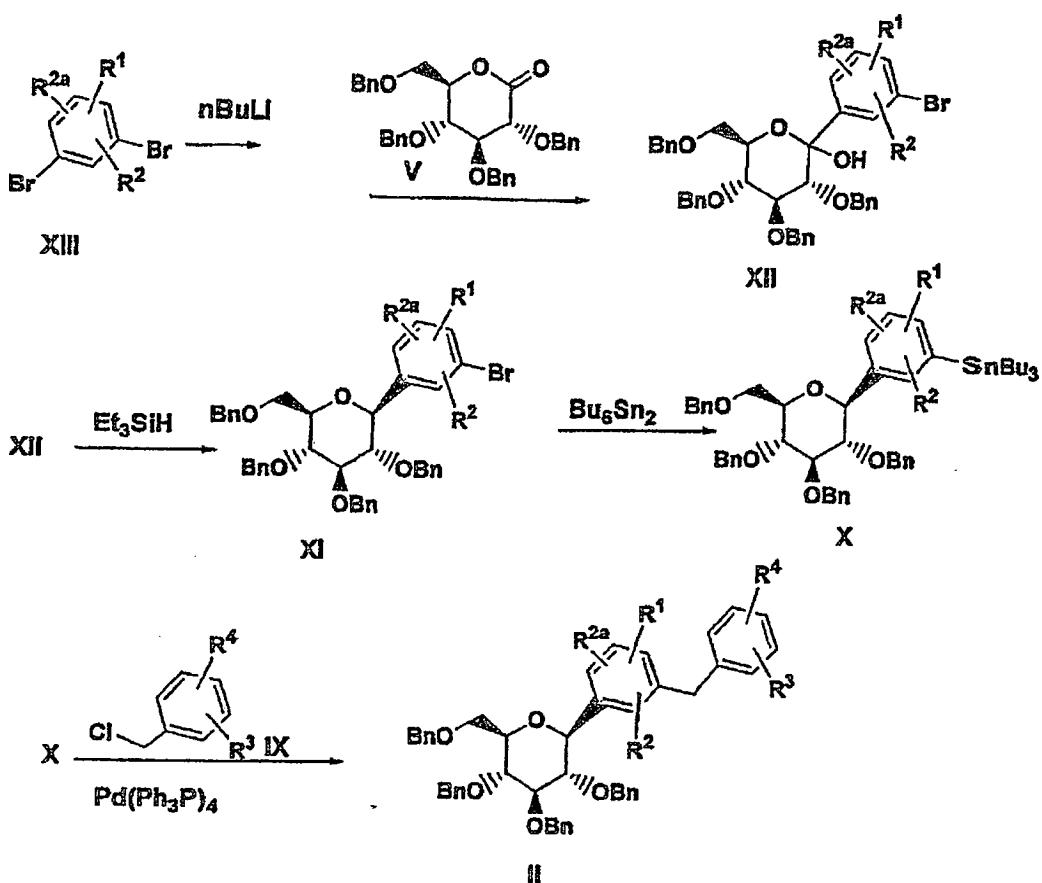
[0028] Die Verbindungen der Formel XII können durch Kupplung der Verbindung V mit dem bei Behandlung der Verbindungen der Formel XIII

XIII



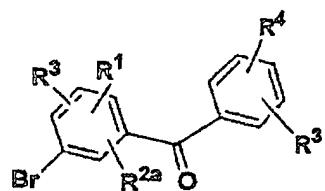
mit $n\text{-BuLi}$ oder $t\text{-BuLi}$ bei -78° in THF erhaltenen Organolithium hergestellt werden.

Schema 3



[0029] Eine alternative Synthese (Schema 4) der Verbindungen der Formel IV hat die Reduktion der Verbindungen der Formel XIV

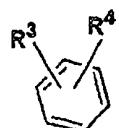
XIV



mit einem Reduktionsmittel, wie Et_3SiH , in einem Lösungsmittel, wie MeCN oder CH_2Cl_2 oder Gemische davon, das einen Katalysator, wie $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, enthält, zur Folge.

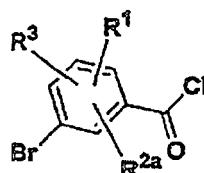
[0030] Die Verbindungen der Formel XIV können leicht durch Friedel-Crafts-Acylierung von im Handel erhältlichen Kohlenwasserstoffen der Formel XV

XV



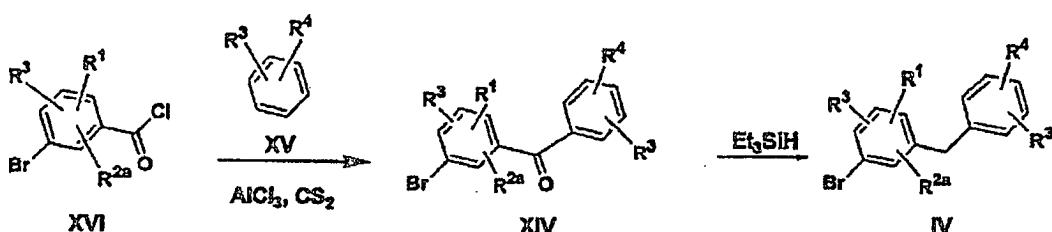
mit den leicht zugänglichen Säurechloriden der Formel XVI

XVI



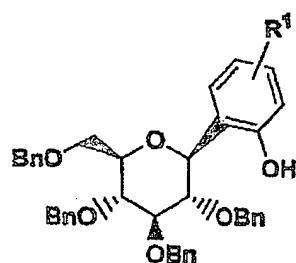
in einem Lösungsmittel, wie CS_2 , das zwei Äquivalente einer Lewis-Säure, wie AlCl_3 oder AlBr_3 , enthält, hergestellt werden.

Schema 4



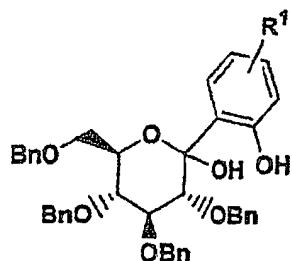
[0031] Die Verbindungen der Formel II, wobei $R^2 = \text{OH}$ bedeutet, können, wie in Schema 5 gezeigt, durch sequentielle Behandlung der Verbindungen der Formel XXI

XXI



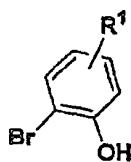
mit einer Base, wie NaH , und anschließendes Erhitzen mit Verbindungen der Formel IX in einem Lösungsmittel, wie PhMe , hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel XXI können aus den Verbindungen der Formel XXII

XXII



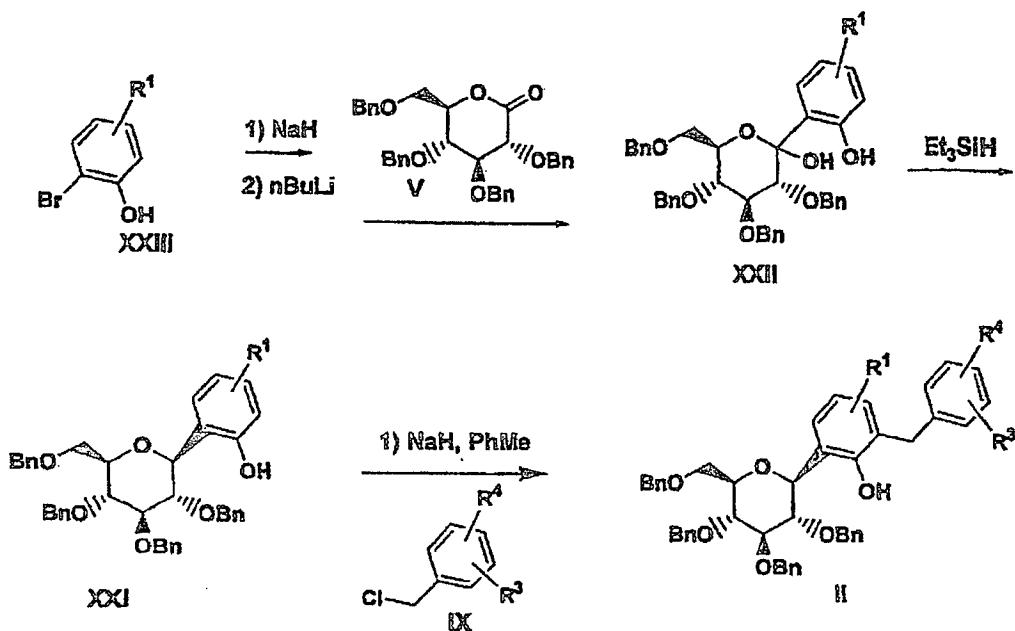
durch Behandlung mit Silanen, wie Et_3SiH oder $\text{i-Pr}_3\text{SiH}$, in einem Lösungsmittel, wie MeCN, das eine Lewis-Säure, wie $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, enthält, bei -30° hergestellt werden.

[0032] Die Verbindungen der Formel XXII können durch Kupplung der Verbindungen der Formel V mit den aktivierten metallierten Derivaten der Verbindungen der Formel XXIII



die durch sequenzielle Behandlung von XXIII mit einer Base, wie NaH, KH oder KOtBu, und anschließend einem Alkyllithium, wie n-BuLi oder t-BuLi, in einem Lösungsmittel, wie trockenes THF, hergestellt werden, hergestellt werden.

Schema 5



[0033] Nachstehend sind die Definitionen für die verschiedenen in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendeten Begriffe aufgelistet. Diese Definitionen betreffen die Begriffe, wie sie in der Beschreibung entweder einzeln oder als Teil einer größeren Gruppe verwendet werden (sofern sie in Spezialfällen nicht anderweitig eingeschränkt sind).

[0034] Die folgenden Abkürzungen werden hier verwendet:

Me	= Methyl
Et	= Ethyl
THF	= Tetrahydrofuran
Et ₂ O	= Diethylether
EtOAc	= Ethylacetat
DMF	= Dimethylformamid
MeOH	= Methanol
EtOH	= Ethanol
i-PrOH	= Isopropanol
HOAc oder AcOH	= Essigsäure
TFA	= Trifluoressigsäure
Et ₃ N	= Triethylamin
Ar	= Argon
N ₂	= Stickstoff
min	= Minute(n)
h oder hr	= Stunde(n)
l	= Liter
ml	= Milliliter
µl	= Microliter
g	= Gramm
mg	= Milligramm
mol	= Mol
mmol	= Millimol(e)
meq	= Milliequivalent
RT	= Raumtemperatur
ges.	= gesättigt
aq.	= wässrig
TLC	= Dünnschichtchromatographie
HPLC	= Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC/MS	= Hochleistungsflüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie
MS oder Mass-Spec	= Massenspektrometrie
NMR	= Kernmagnetische Resonanz
Fp.	= Schmelzpunkt

[0035] Wenn nicht anderweitig angegeben, umfasst der Begriff "Niederalkyl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, sowohl geradkettige als auch verzweigte Kohlenwasserstoffe, die 1 bis 8 Kohlenstoffe enthalten, und der Begriff "Alkyl" und "Alk", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, umfasst sowohl geradkettige als auch verzweigte Kohlenwasserstoffe, die 1 bis 20 Kohlenstoffe, vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffe, stärker bevorzugt 1 bis 8 Kohlenstoffe in der normalen Kette enthalten, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, t-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, 4,4-Dimethylpentyl, Octyl, 2,2,4-Trimethylpentyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, die verschiedenen verzweigten Isomere davon und dergleichen, sowie solche Gruppen, die 1 bis 4 Substituenten einschließen, wie Halogen, beispielsweise F, Br, Cl oder I oder CF₃, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Aryl(aryl) oder Diaryl, Arylalkyl, Arylalkyloxy, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkyloxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Acyl, Alkanoyl, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Cycloheteroalkyl, Arylheteroaryl, Arylalkoxycarbonyl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkoxy, Aryloxyalkyl, Aryloxyaryl, Alkylamido, Alkanoylamino, Arylcarbonylamino, Nitro, Cyano, Thiol, Halogenalkyl, Trihalogenalkyl und/oder Alkylthio.

[0036] Wenn nicht anderweitig angegeben, umfasst der Begriff "Cycloalkyl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, gesättigte oder teilweise ungesättigte (die 1 oder 2 Doppelbindungen enthalten), cyclische Kohlenwasserstoffreste, die 1 bis 3 Ringe enthalten, einschließlich Monocycloalkyl, Bicycloalkyl und Tricycloalkyl, die insgesamt 3 bis 20 Kohlenstoffe, die die Ringe bilden, enthalten, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffe, die den Ring bilden, enthalten und die, wie für Aryl beschrieben, mit 1 oder 2 aromatischen Ringen kondensiert sein können und die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclodecyl und Cyclododecyl, Cyclohexenyl,



einschließen, wovon jeder Rest gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten, wie Halogen, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Aryl, Aryloxy, Arylalkyl, Cycloalkyl, Alkylamido, Alkanoylamino, Oxo, Acyl, Arylcycloniamino, Amino, Nitro, Cyano, Thiol und/oder Alkylthio und/oder mit jedem der Alkylsubstituenten substituiert sein kann.

[0037] Der Begriff "Cycloalkenyl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, bezieht sich auf cyclische Kohlenwasserstoffe, die 3 bis 12 Kohlenstoffe, vorzugsweise 5 bis 10 Kohlenstoffe und 1 oder 2 Doppelbindungen enthalten. Beispielhafte Cycloalkenylreste umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclohexadienyl und Cycloheptadienyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, wie für Cycloalkyl definiert.

[0038] Der Begriff "Alkanoyl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, bezieht sich auf Alkyl, das an eine Carbonylgruppe gebunden ist.

[0039] Wenn nicht anderweitig angegeben, bezieht sich der Begriff "Niederalkenyl", wie hier an sich oder als Teil eines anderen Rests verwendet, auf einen geradkettigen oder verzweigten Rest von 2 bis 8 Kohlenstoffen, und der Begriff "Alkenyl", wie hier an sich oder als Teil eines anderen Rests verwendet, bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Reste von 2 bis 20 Kohlenstoffen, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffen und stärker bevorzugt von 2 bis 8 Kohlenstoffen in der normalen Kette, die 1 bis 6 Doppelbindungen in der normalen Kette einschließen, wie Vinyl, 2-Propenyl, 3-Butenyl, 2-Butenyl, 4-Pentenyl, 3-Pentenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 3-Octenyl, 3-Nonenyl, 4-Decenyl, 3-Undecenyl, 4-Dodecenyl, 4,8,12-Tetradecatrienyl und dergleichen, und die gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten, nämlich Halogen, Halogenalkyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Amino, Hydroxy, Heteroaryl, Cycloheteroalkyl, Alkanoylamino, Alkylamido, Arylcycloniamino, Nitro, Cyano, Thiol, Alkylthio und/oder mit jedem der hier aufgeführten Alkylsubstituenten substituiert sein können.

[0040] Wenn nicht anderweitig angegeben, bezieht sich der Begriff "Niederalkinyl", wie hier an sich oder als Teil eines anderen Rests verwendet, auf geradkettige oder verzweigte Reste von 2 bis 8 Kohlenstoffen, und der Begriff "Alkinyl", wie hier an sich oder als Teil eines anderen Rests verwendet, bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Reste von 2 bis 20 Kohlenstoffen, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffen und stärker bevorzugt 2 bis 8 Kohlenstoffen in der normalen Kette, die eine Dreifachbindung in der normalen Kette einschließen, wie 2-Propinyl, 3-Butinyl, 2-Butinyl, 4-Pentinyl, 3-Pentinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 2-Heptinyl, 3-Heptinyl, 4-Heptinyl, 3-Octinyl, 3-Noninyl, 4-Decinyl, 3-Undecinyl, 4-Dodecinyl und dergleichen, und die gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten, nämlich Halogen, Halogenalkyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Arylalkyl, Cycloalkyl, Amino, Heteroaryl, Cycloheteroalkyl, Hydroxy, Alkanoylamino, Alkylamido, Arylcycloniamino, Nitro, Cyano, Thiol und/oder Alkylthio und/oder mit jedem der hier aufgeführten Alkylsubstituenten substituiert sein können.

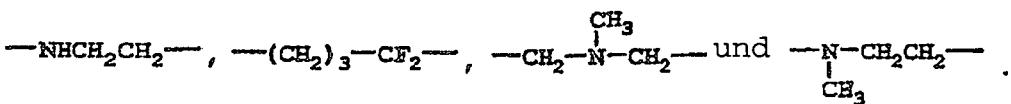
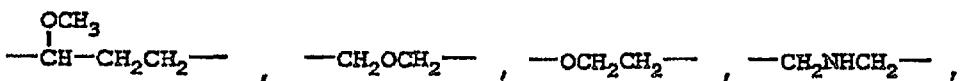
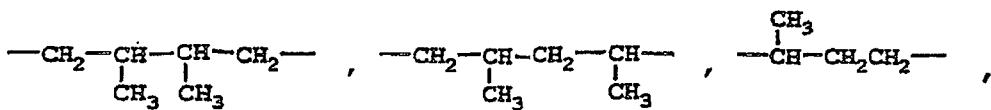
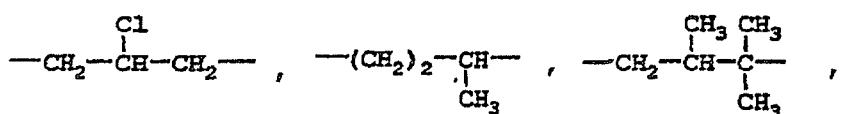
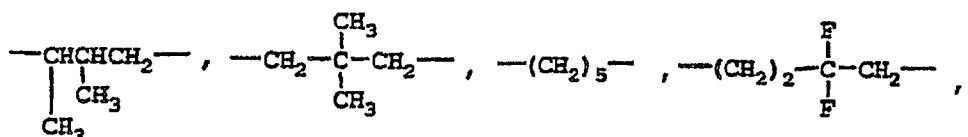
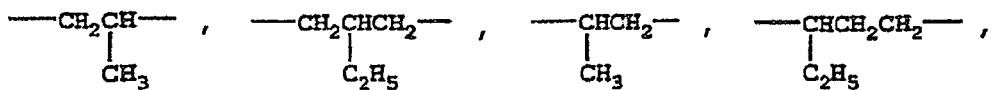
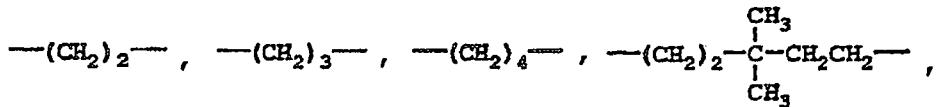
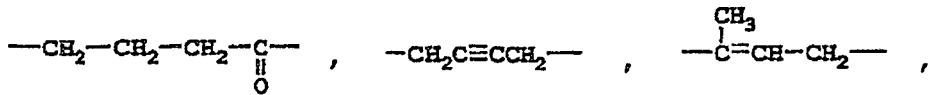
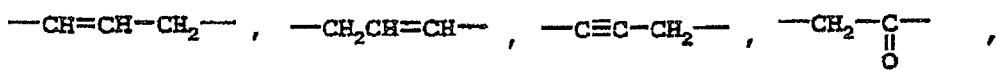
[0041] Der Begriff "Arylalkyl", "Arylalkenyl" und "Arylalkinyl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, bezieht sich auf Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylreste, wie vorstehend beschrieben, mit einem Arylsubstituenten.

[0042] Wo Alkylreste, wie vorstehend definiert, Einfachbindungen zur Verknüpfung mit anderen Resten an zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen aufweisen, werden sie als "Alkylen"-Reste bezeichnet und können gegebenenfalls substituiert sein, wie vorstehend für "Alkyl" definiert.

[0043] Wo Alkenylreste, wie vorstehend definiert, bzw. Alkinylreste, wie vorstehend definiert, zur Verknüpfung mit zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen Einfachbindungen aufweisen, werden sie als "Alkenylenreste" bzw. "Alkinylenreste" bezeichnet und können gegebenenfalls substituiert sein, wie vorstehend für "Alkenyl" und "Alkinyl" definiert.

[0044] Geeignete Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylenreste $(CH_2)_m$ oder $(CH_2)_p$ (wobei p 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 5 ist, und m 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 ist, was Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylenreste einschließt), wie hier definiert, können gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten einschließen, die Alkyl, Alkenyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Thioalkyl, Keto, C_3-C_6 -Cycloalkyl, Alkylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy umfassen.

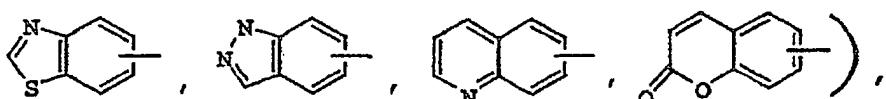
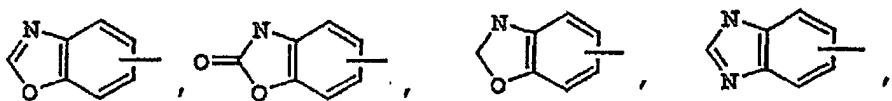
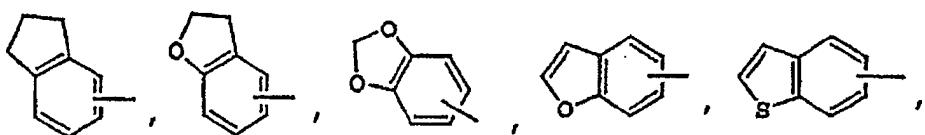
[0045] Beispiele für $(\text{CH}_2)_m$ oder $(\text{CH}_2)_p$, Alkylen, Alkenylen und Alkinylen umfassen - CH_2- , - CH_2CH_2- ,



[0046] Der Begriff "Halogen" oder "Halo", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, bezieht sich auf Chlor, Brom, Fluor und Iod, wobei Chlor oder Flouer bevorzugt ist.

[0047] Der Begriff "Metallion" bezieht sich auf Alkalimetallionen, wie Natrium, Kalium oder Lithium, und Erdalkalimetallionen, wie Magnesium und Calcium, sowie Zink und Aluminium.

[0048] Wenn nicht anderweitig angegeben, bezieht sich der Begriff "-aryl" oder "Aryl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, auf monocyclische und bicyclische aromatische Reste, die 6 bis 10 Kohlenstoffe im Ringteil enthalten (wie Phenyl oder Naphthyl, einschließlich 1-Naphthyl und 2-Naphthyl) und die gegebenenfalls ein bis drei zusätzliche Ringe einschließen können, die mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring kondensiert sein können (wie Aryl-, Cycloalkyl-, Heteroaryl- oder Cycloheteroalkylringe, beispielsweise



und die an den verfügbaren Kohlenstoffatomen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten substituiert sein können, ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Halogenalkyl, Alkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Haloalkoxy, Alkenyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkinyl, Cycloalkylalkyl, Cycloheteroalkyl, Cycloheteroalkylalkyl, Aryl, Heteraryl, Arylalkyl, Aryloxy, Aryloxyalkyl, Arylalkoxy, Alkoxy carbonyl, Aryl carbonyl, Arylalkenyl, Aminocarbonylaryl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylazo, Heterarylalkyl, Heterarylalkenyl, Heteraryl heteroaryl, Heteraryl oxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, substituiertem Amino, wobei die Aminogruppe 1 oder 2 Substituenten einschließt (die Alkyl-, Aryl- oder eine der anderen in den Definitionen erwähnten Arylverbindungen sind), Thiol, Alkylthio, Arylthio, Heterarylthio, Arylthioalkyl, Alkoxyarylthio, Alkylcarbonyl, Arylcaxbonyl, Alkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Arylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Arylsulfinyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonylamino und Arylsulfonaminocarbonyl und/oder aus jedem der hier aufgeführten Alkylsubstituenten.

[0049] Wenn nicht anderweitig angegeben, umfasst der Begriff "Niederalkoxy" "Alkoxy", "Aryloxy" oder "Aralkoxy", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, einen der obigen Alkyl-, Aralkyl- oder Arylreste, die an ein Sauerstoffatom gebunden sind.

[0050] Wenn nicht anderweitig angegeben, bezieht sich der Begriff "substituiertes Amino", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, auf eine Aminogruppe, die mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sein können, wie Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteraryl, Heterarylalkyl, Cycloheteroalkyl, Cycloheteroalkylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl und Thioalkyl. Diese Substituenten können weiterhin mit einer Carbonsäure und/oder jedem der wie vorstehend aufgeführten Alkylsubstituenten substituiert sein. Zusätzlich können die Aminosubstituenten mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengenommen werden, um 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl, 1-Azepinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiamorpholinyl, 1-Piperazinyl, 4-Alkyl-1-piperazinyl, 4-Arylalkyl-1-piperazinyl, 4-Diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl oder 1-Azepinyl, gegebenenfalls substituiert mit Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Trifluormethyl oder Hydroxy, zu bilden.

[0051] Wenn nicht anderweitig angegeben, umfasst der Begriff "Niederalkylthio", "Alkylthio", "Arylthio" oder "Aralkylthio", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, jeden der obigen Alkyl-, Aralkyl- oder Arylreste, die mit einem Schwefelatom verknüpft sind.

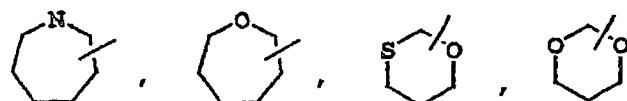
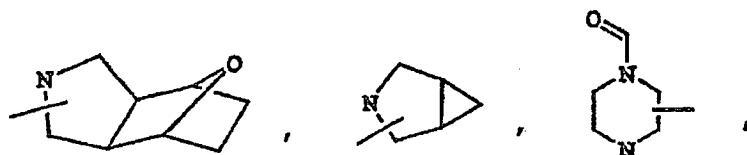
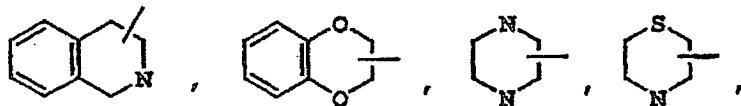
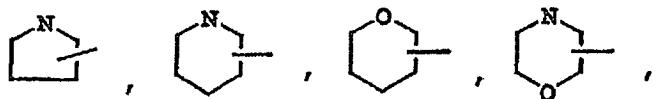
[0052] Wenn nicht anderweitig angegeben, umfasst der Begriff "Niederalkylamino", "Alkylamino", "Arylamino" oder "Arylalkylamino", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, jeden der obigen Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylreste, die mit einem Stickstoffatom gebunden sind.

[0053] Wenn nicht anderweitig angegeben, bezieht sich der Begriff "Acyl", wie hier an sich oder als Teil eines anderen Rests, wie hier definiert, verwendet, auf einen organischen Rest, der mit einer

Carbonyl ($\text{C}=\text{O}$)-Gruppe

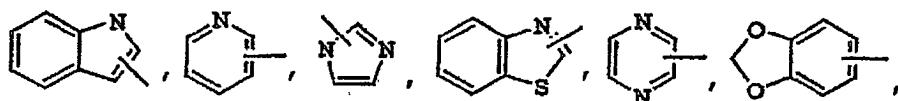
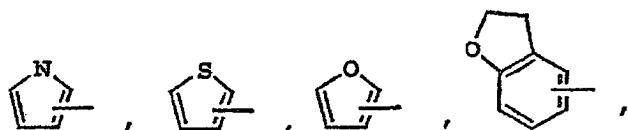
verknüpft ist; Beispiele für Acylgruppen umfassen jeden der mit einer Carbonylgruppe verknüpften Alkylsubstituenten, wie Alkanoyl, Alkenoyl, Aroyl, Aralkanoyl, Heteroaroyl, Cycloalkanoyl, Cycloheteroalkanoyl und der gleichen.

[0054] Wenn nicht anderweitig angegeben, bezieht sich der Begriff "Cycloheteroalkyl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, auf einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen, gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring, der 1 bis 2 Heteroatome einschließt, wie Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, die, wo möglich, über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom, gegebenenfalls über den Linker $(CH_2)_p$ (wobei p 1, 2 oder 3 ist), wie



und dergleichen, gebunden sind. Die obigen Gruppen können 1 bis 4 Substituenten, wie Alkyl, Halogen, Oxo, und/oder jeden der hier aufgeführten Alkylsubstituenten einschließen. Zusätzlich kann jeder der Cycloheteroalkylringe an einen Cycloalkyl-, Aryl-, Heteraryl- oder Cycloheteroalkylring kondensiert sein.

[0055] Wenn nicht anderweitig angegeben, bezieht sich der Begriff "Heteroaryl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, auf einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ring, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome einschließt, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, und solche Ringe, die an einen Aryl-, Cycloalkyl-, Heteraryl- oder Cycloheteroalkylring (z.B. Benzothiophenyl oder Indolyl) kondensiert sind, und schließt mögliche N-Oxide ein. Der Heteroarylrest kann gegebenenfalls 1 bis 4 Substituenten einschließen, wie jeden der vorstehend aufgeführten Alkylsubstituenten. Beispiele für Heteroarylreste umfassen die folgenden



und dergleichen.

[0056] Der Begriff "Cycloheteroalkylalkyl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, bezieht sich auf Cycloheteroalkylreste, wie vorstehend definiert, die über ein C-Atom oder ein Heteroatom an eine $(\text{CH}_2)_p$ -Kette gebunden sind.

[0057] Der Begriff "Heteroarylalkyl" oder "Heteroarylalkenyl", wie hier allein oder als Teil eines anderen Rests verwendet, bezieht sich auf einen Heteroarylrest, wie vorstehend definiert, der über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit einer Kette $-(\text{CH}_2)_p-$, Alkylen oder Alkenylen, wie vorstehend definiert, gebunden ist.

[0058] Der Begriff "fünf-, sechs- oder siebengliedriger Carbocyclus oder Heterocyclus", wie hier verwendet, bezieht sich auf Cycloalkyl- oder Cycloalkenylreste, wie vorstehend definiert, oder Heteroarylreste oder Cycloheteroarylreste, wie vorstehend definiert, wie Thiadiazol, Tetrazol, Imidazol oder Oxazol.

[0059] Der Begriff "Polyhalogenalkyl", wie hier verwendet, bezieht sich auf einen "Alkyl"-Rest, wie vorstehend definiert, der 2 bis 9, vorzugsweise 2 bis 5 Halogensubstituenten einschließt, wie F oder Cl, vorzugsweise F, wie CF_3CH_2 , CF_3 oder $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

[0060] Der Begriff "Polyhalogenalkyloxy", wie hier verwendet, bezieht sich auf einen "Alkoxy-" oder "Alkyloxy"-Rest, wie vorstehend definiert, der 2 bis 9, vorzugsweise 2 bis 5 Halogensubstituenten einschließt, wie F oder Cl, vorzugsweise F, wie $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O oder $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

[0061] Es werden sämtliche Stereoisomere der erfindungsgemäßen Verbindungen berücksichtigt, entweder im Gemisch oder in reiner oder in im Wesentlichen reiner Form. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an jedem der Kohlenstoffatome asymmetrische Zentren aufweisen, einschließlich von einem der Substituenten R. Folglich können die Verbindungen der Formel I in enantiomerer oder diastereomerer Form oder in Gemischen davon existieren. Die Verfahren zur Herstellung können Racemate, Enantiomere oder Diastereomere als Ausgangsmaterialien verwenden. Werden diastereomere oder enantiomere Produkte hergestellt, können sie durch herkömmliche Verfahren, beispielsweise chromatographisch oder fraktionierte Kristallisation, getrennt werden.

[0062] Wo gewünscht, können die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem oder mehreren anderen Typen von Antidiabetika und/oder von einem oder mehreren anderen Typen von therapeutischen Mitteln, die oral in derselben Darreichungsform, in getrennter oraler Darreichungsform oder durch Injektion verabreicht werden können, verwendet werden.

[0063] Der andere Typ von Antidiabetikum, der gegebenenfalls in Kombination mit den Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit einem SGLT2-Inhibitor der Formel I eingesetzt werden kann, kann 1, 2, 3 oder mehrere Antidiabetika oder Blutzucker senkende Mittel sein, einschließlich von Insulinsekretagogen oder Insuliinsensibilisatoren oder anderen Antidiabetika, vorzugsweise mit einem Wirkmechanismus, der von der SGLT2-Hemmung verschieden ist, und können Biguanide, Sulfonylharnstoffe, Glucosidaseinhibitoren, PPAR- γ -Agonisten, wie Thiazolidindione, aP2-Inhibitoren, PPAR- α/γ -Doppelagonisten, Dipeptidylpeptidase IV (DP4)-Inhibitoren und/oder Meglitinide sowie Insulin, Glucagon ähnliches Peptid-1 (GLP-1), PTP1B-Inhibitoren, Glycogenphosphorylaseinhibitoren und/oder Glucose-6-phosphataseinhibitoren einschließen.

[0064] Die anderen Typen von therapeutischen Mitteln, die gegebenenfalls in Kombination mit Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit SGLT2-Inhibitoren der Formel I eingesetzt werden können, umfassen Mittel gegen Fettsucht, Mittel gegen Bluthochdruck, Antithrombozytenmittel, Mittel gegen Atherosklerose und/oder Blutfett senkende Mittel.

[0065] Die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit den SGLT2-Inhibitoren der Formel I können gegebenenfalls auch in Kombination mit Mitteln zur Behandlung von diabetischen Komplikationen eingesetzt werden. Diese Mittel umfassen PKC- und/oder AGE-Inhibitoren.

[0066] Es wird angenommen das die Verwendung von Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I in Kombination mit 1, 2, 3 oder mehreren anderen Antidiabetika Blutzucker senkende Ergebnisse hervorruft, die größer sind als sie von jeweils diesen Medikamenten allein möglich sind und größer sind als die kombinierten additiven Blutzucker senkenden Wirkungen, die durch diese Medikamente hervorgerufen werden.

[0067] Das andere Antidiabetikum kann ein orales Blutzucker senkendes Mittel, vorzugsweise ein Biguanid, wie Metformin oder Phenformin oder Salze davon, vorzugsweise Metformin-HCl, sein.

[0068] Wo das andere Antidiabetikum ein Biguanid ist, werden die Verbindungen der Struktur I in einem Gewichtsverhältnis zu Biguanid im Bereich von etwa 0,01:1 bis etwa 100:1, vorzugsweise von etwa 0,1:1 bis etwa 5:1 eingesetzt.

[0069] Das andere Antidiabetikum kann vorzugsweise auch ein Sulfonylharnstoff sein, wie Glyburid (auch als Glibenclamid bekannt), Glimepirid (offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,379,785), Glipizid, Gliclazid oder Chlorpropamid, andere bekannte Sulfonylharnstoffe oder andere Blutzucker senkende Mittel, die auf den ATP-abhängigen Kanal der β -Zellen wirken, wobei Glyburid und Glipizid bevorzugt sind, die in der gleichen oder in getrennten oralen Darreichungsformen verabreicht werden können.

[0070] Die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I werden in einem Gewichtsverhältnis zu dem Sulfonylharnstoff im Bereich von etwa 0,01:1 bis etwa 100:1, vorzugsweise von etwa 0,2:1 bis etwa 10:1 eingesetzt.

[0071] Das orale Antidiabetikum kann auch ein Glucosidaseinhibitor, wie Acarbose (offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,904,769) oder Miglitol (offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,639,436), sein, das in derselben oder in einer getrennten oralen Darreichungsform verabreicht werden kann.

[0072] Die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I werden in einem Gewichtsverhältnis zu dem Glucosidaseinhibitor im Bereich von etwa 0,01:1 bis etwa 100:1, vorzugsweise von etwa 0,5:1 bis etwa 50:1 eingesetzt.

[0073] Die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I können in Kombination mit einem PPAR- γ -Agonisten eingesetzt werden, wie einem oralen Thiazolidindion-Antidiabetikum oder anderen Insuliinsensibilisatoren (die bei NIDDM-Patienten eine Insulin-sensibilisierende Wirkung aufweisen), wie Troglitazon (Rezulin[®] von Warner-Lambert, offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,572,912, Rosiglitazon (SKB), Pioglitazon (Takeda), MCC-555 von Mitsubishi (offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 5,594,016), GL-262570 von Glaxo-Welcome, Englitazon (CP-68722, Pfizer) oder Darglitazon (CP-86325, Pfizer, Isaglitazon (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), oder YM-440 (Yamanouchi), vorzugsweise Rosiglitazon und Pioglitazon.

[0074] Die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I werden in einem Gewichtsverhältnis zu dem Thiazolidindion in einer Menge im Bereich von etwa 0,01:1 bis etwa 100:1, vorzugsweise von etwa 0,2:1 bis etwa 10:1 eingesetzt.

[0075] Der Sulfonylharnstoff und das Thiazolidindion können in Mengen von weniger als etwa 150 mg orales Antidiabetikum mit den Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I in eine einzelne Tablette eingearbeitet werden.

[0076] Die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I können auch in Kombination mit einem Blutzucker senkenden Mittel, wie Insulin, oder mit Glucagon ähnlichem Peptid-1 (GLP-1), wie GLP-1(1-36)-Amid, GLP-1(7-36)-Amid, GLP-1(7-37) (wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 5,614,492 von Habener offenbart, deren Offenbarung hier durch Bezugnahme eingeschlossen ist), sowie AC2993 (Amylen) und LY-315902 (Lilly), die über Injektion, intranasal oder durch transdermale oder buccale Vorrichtungen verabreicht werden können, eingesetzt werden.

[0077] Wo vorhanden, können die Sulfonylharnstoffe, wie Glyburid, Glimepirid, Glipyrid, Glipizid, Chlorpropamid und Gliclazid und die Glucosidaseinhibitoren Acarbose oder Miglitol oder Insulin (injizierbar, pulmonal, buccal oder oral) in Formulierungen, wie vorstehend beschrieben, und in Mengen und Dosierungen, wie in Physician's Desk Reference (PDR) angegeben, eingesetzt werden.

[0078] Wo vorhanden, kann Metformin oder ein Salz davon in Mengen im Bereich von etwa 500 bis 2000 mg pro Tag eingesetzt werden, die in einer einzigen oder in aufgeteilten Dosen ein- bis viermal täglich verabreicht werden können.

[0079] Wo vorhanden, kann das Antidiabetikum Thiazolidindion in Mengen im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 2000 mg/Tag angewandt werden, die in einer einzigen oder in aufgeteilten Dosen ein- bis viermal täglich ver-

abreicht werden können.

[0080] Wo vorhanden, kann Insulin in Formulierungen, Mengen und Dosierungen, wie durch Physician's Desk Reference angegeben, eingesetzt werden.

[0081] Wo vorhanden, können GLP-1-Peptide in oralen buccalen Formulierungen, durch nasale Verabreichung oder parenteral, wie in den U.S.-Patentschriften Nrn. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 und 5,631,224 beschrieben, die hier durch Bezugnahme eingeschlossen sind, verabreicht werden.

[0082] Die anderen Antidiabetika können auch ein PPAR- α/γ -Doppelagonist sein, wie AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), sowie diejenigen, die von Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation – Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) und PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841–1847 (1998) und in der U.S.-Provisional-Anmeldung Nr. 60/155,400, eingereicht am 22. September 1999, (Anwaltsaktenzeichen LA29), deren Offenbarung hier durch Bezugnahme eingeschlossen ist, beschrieben sind, wobei Dosierungen, wie hier erläutert, eingesetzt werden, wobei die als bevorzugt bezeichneten Verbindungen zur Verwendung hier bevorzugt sind.

[0083] Das andere Antidiabetikum kann ein aP2-Inhibitor sein, wie offenbart in der U.S.-Annmeldung mit der Serien-Nr. 09/391,053, eingereicht am 7. September 1999, und in der U.S.-Provisional-Anmeldung Nr. 60/127,745, eingereicht am 5. April 1999 (Anwaltsaktenzeichen LA27*), wobei Dosierungen, wie hier erläutert, eingesetzt werden. Bevorzugt sind die in der obigen Anmeldung als bevorzugt bezeichneten Verbindungen.

[0084] Das andere Antidiabetikum kann ein DP4-Inhibitor, wie offenbart in WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIDRUG), WO99/67278 (PROBIDRUG), WO99/61431 (PROBIDRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-Cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidin) (Novartis) (bevorzugt), wie offenbart von Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597–11603, 1999, TSL-225 (Tryptophyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure (offenbart von Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537–1540, 2-Cyanopyrrolidide und 4-Cyanopyrrolidide, wie offenbart von Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett, Bd. 6, Nr. 22, SS. 1163–1166 und 2745–2748 (1996), sein, wobei Dosierungen, wie in den obigen Druckschriften aufgeführt, eingesetzt werden.

[0085] Das Meglitinid, das gegebenenfalls in Kombination mit den erfindungsgemäßen Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I eingesetzt werden kann, kann Repaglinid, Nateglinid (Novartis) oder KAD1229 (PF/Kissei) sein, wobei Repaglinid bevorzugt ist.

[0086] Die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I werden in einem Gewichtsverhältnis zu dem Meglitinid, PPAR- γ -Agonist, PPAR- α/γ -Doppelagonist, aP2-Inhibitor oder DP4-Inhibitor im Bereich von etwa 0,01:1 bis etwa 100:1, vorzugsweise von etwa 0,2:1 bis etwa 10:1 eingesetzt.

[0087] Das hypolipidämische Mittel oder das Blutfett senkende Mittel, das gegebenenfalls in Kombination mit erfindungsgemäßen Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I eingesetzt werden kann; kann 1, 2, 3 oder mehrere MTP-Inhibitoren, HMG-CoA-Reductaseinhibitoren, Squalensynthetaseinhibitoren, Fibrinsäurederivate, ACAT-Inhibitoren, Lipoxygenaseinhibitoren, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Ileus- Na^+ /Gallensäure-Cotransporter-Inhibitoren, Aufregulatoren der LDL-Rezeptoraktivität, Gallensäuresequestranten und/oder Nikotinsäure und Derivate davon einschließen.

[0088] Die hier eingesetzten MTP-Inhibitoren umfassen die MTP-Inhibitoren, die in der U.S.-Patentschrift Nr. 5,595,872, U.S.-Patentschrift Nr. 5,739,135, U.S.-Patentschrift Nr. 5,712,279, U.S.-Patentschrift Nr. 5,760,246, U.S.-Patentschrift Nr. 5,827,875, U.S.-Patentschrift Nr. 5,885,983 und in der U.S.-Anmeldung mit der Serien-Nr. 09/175,180, eingereicht am 20. Oktober 1998, jetzt U.S.-Patentschrift Nr. 5,962,440 offenbart sind. Bevorzugt sind jeweils die bevorzugten MTP-Inhibitoren, die jeweils in den obigen Patentschriften und Patentanmeldungen offenbart sind. Sämtliche der obigen U.S.-Patentschriften und Patentanmeldungen sind hier durch Bezugnahme eingeschlossen.

[0089] Das Blutfett senkende Mittel kann ein HMG-CoA-Reductaseinhibitor sein, der Mevastatin und verwandte Verbindungen, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 3,983,140 offenbart, Lovastatin (Mevinolin) und verwandte Verbindungen, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,231,938 offenbart, Pravastatin und verwandte Ver-

bindungen, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,346,227 offenbart, Simvastatin und verwandte Verbindungen, wie in den U.S.-Patentschriften Nrn. 4,448,784 und 4,450,171 offenbart, einschließt, jedoch nicht darauf beschränkt ist. Die Blutfett senkende Mittel können auch die Verbindungen sein, die in den U.S.-Provisional-Anmeldungen mit den Nummern 60/211,594 und 60/211,595 offenbart sind. Weitere HMG-CoA-Reductaseinhibitoren, die hier eingesetzt werden können, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Fluvastatin, offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 5,354,772, Cerivastatin, offenbart in den U.S.-Patentschriften Nrn. 5,006,530 und 5,177,080, Atorvastatin, offenbart in den U.S.-Patentschriften Nrn. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 und 5,686,104, Atavastatin (Nisvastatin (NK-104) von Nissan/Sankyo), offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 5,011,930, Visastatin von Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522), offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 5,260,440, und verwandte Statin-Verbindungen, die in der U.S.-Patentschrift Nr. 5,753,675 offenbart sind, Pyrazolanaloge von Mevalonolacton-Derivaten, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,613,610 offenbart, Inden-Analoge von Mevalonolacton-Derivaten, wie in der PCT-Anmeldung WO 86/03488 offenbart, 6-[2-(substituierte Pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-one und Derivate davon, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,647,576 offenbart, SC-45355 von Searle (ein 3-substituiertes Pentandisäurederivat)-dichloracetat, Imidazolanaloge von Mevalonolacton, wie in der PCT-Anmeldung WO 86/07054 offenbart, 3-Carboxy-2-hydroxypropanphosphonsäurederivate, wie in der französischen Patentschrift Nr. 2,596,393 offenbart, 2,3-disubstituierte Pyrrol-, Furan- und Thiophenderivate, wie in der europäischen Patentanmeldung Nr. 0221025 offenbart, Naphthylanaloge von Mevalonolacton, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,686,237 offenbart, Octahydronaphthaline, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,499,289 offenbart, Keto-Analoge von Mevinolin (Lovastatin), wie in der europäischen Patentanmeldung Nr. 0,142,146 A2 offenbart, und Chinolin- und Pyridinderivate, offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 5,506,219 und 5,691,322.

[0090] Zusätzlich sind Phosphinsäure-Verbindungen, die bei der Hemmung der HMG-CoA-Reductase geeignet sind, die zur Verwendung hier geeignet sind, in GB 2205837 offenbart.

[0091] Die Squalensynthetaseinhibitoren, die zur Verwendung hier geeignet sind, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, α -Phosphonosulfonate, offenbart in der U.S.-Patentschrift Nr. 5,712,396, diejenigen, die von Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Bd. 31, Nr. 10, Ss. 1869–1871 offenbart sind, einschließlich von Isoprenoïd(phosphinylmethyl)phosphonaten, sowie anderen bekannten Squalensynthetaseinhibitoren, beispielsweise, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,871,721 und 4,924,024 und bei Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M. und Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1–40 (1996) offenbart.

[0092] Zusätzlich umfassen weitere Squalensynthetaseinhibitoren, die zur Verwendung hier geeignet sind, die Terpenoidpyrophosphate, die von P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243–249 offenbart sind, das Farnesyldiphosphatanaloge A und die Presqualenpyrophosphat (PSQ-PP)-Analoge, wie von Corey und Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291–1293 offenbart, die Phosphinylphosphonate, die von McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544 beschrieben sind, und die Cyclopropane, die von Capson, T.L., PhD, Dissertation, Juni 1987, Dept. Med. Chem. U. Utah, Abstract, Table of Contents, SS. 16, 17, 40–43, 48–51, Summary, beschrieben sind.

[0093] Weitere Blutfett senkende Mittel, die zur Verwendung hier geeignet sind, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Fibrinsäurederivate, wie Fenofibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Benzafibrat, Ciprofibrat, Clinofibrat und dergleichen, Probuclol und verwandte Verbindungen, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 3,674,836 offenbart, wobei Probuclol und Gemfibrozil bevorzugt sind, Gallensäuresequestranten, wie Cholestyramin, Colestipol und DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), sowie Lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (ein N-substituiertes Ethanolaminderivat), Imanixil (HOE-402), Tetrahydrolipstatin (THL), Istigmastanylphosphorylcholin (SPC, Roche), Aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (Azulen-Derivat), Melinamid (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 und CL-283,546 (disubstituierte Harnstoff Derivate), Nicotinsäure, Acipimox, Acifran, Neomycin, p-Aminosalicylsäure, Aspirin, Poly(diallylmethylamin)-Derivate, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,759,923 offenbart, quaternäres Amin-poly(diallyldimethylammoniumchlorid) und Ionene, wie in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,027,009 offenbart, und andere bekannte Serum-Cholesterin senkende Mittel.

[0094] Das andere Blutfett senkende Mittel kann ein ACAT-Inhibitor sein, wie offenbart in Drugs of the Future 24, 9–15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT-Inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Ire), (1998), 137(1), 77–85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT-Inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16–30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT-Inhibitor", Smith, C., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47–50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms

for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krausse et al., Hrsg.: Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173–98, erschienen bei: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT-Inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204–25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT-Inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al., Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359–62, oder TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

[0095] Das Blutfett senkende Mittel kann ein Aufregulator der LD2-Rezeptoraktivität, wie MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.) und LY295427 (Eli Lilly), sein.

[0096] Das Blutfett senkende Mittel kann ein Cholesterinabsorptions-Inhibitor sein, vorzugsweise SCH48461 von Schering-Plough, sowie diejenigen, die in Atherosclerosis 115, 45–63 (1995) und J. Med. Chem. 41, 973 (1988) offenbart sind.

[0097] Das Blutfett senkende Mittel kann ein Ileum-Na⁺/Gallensäure-Cotransporter-Inhibitor sein, wie in Drugs of the Future, 24, 425–430 (1999) offenbart.

[0098] Bevorzugte Blutfett senkende Mittel sind Pravastatin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Cerivastatin, Atavastatin und Rosuvastatin.

[0099] Die oben erwähnten U.S.-Patentschriften sind hier durch Bezugnahme eingeschlossen. Die eingesetzten Mengen und Dosierungen sind wie in Physician's Desk Reference und/oder in den vorstehend ausgeführten Patentschriften angegeben.

[0100] Die erfindungsgemäßen Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I werden in einem Gewichtsverhältnis zu dem Blutfett senkenden Mittel (sofern vorhanden) im Bereich von etwa 500:1 bis etwa 1:500, vorzugsweise von etwa 100:1 bis etwa 1:100 eingesetzt.

[0101] Die verabreichte Dosis muss je nach Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, sowie Verabreichungsweg, Darreichungsform und Regime und gewünschtem Ergebnis sorgfältig eingestellt werden.

[0102] Die Dosierungen und Formulierungen für das Blutfett senkende Mittel sind wie in den verschiedenen Patentschriften und Patentanmeldungen, die vorstehend besprochen sind, offenbart.

[0103] Die Dosierungen und Formulierungen für das andere einzusetzende Blutfett senkende Mittel, wo anwendbar, sind wie in der neuesten Ausgabe von Physician's Desk Reference angegeben.

[0104] Zur oralen Verabreichung kann ein zufriedenstellendes Ergebnis unter Verwendung des MTP-Inhibitors in einer Menge im Bereich von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 500 mg und vorzugsweise von etwa 0,1 mg bis etwa 100 mg, ein- bis viermal täglich, erhalten werden.

[0105] Eine bevorzugte orale Darreichungsform, wie Tabletten oder Kapseln, enthält den MTP-Inhibitor in einer Menge von etwa 1 bis etwa 500 mg, vorzugsweise von etwa 2 bis etwa 400 mg und stärker bevorzugt von etwa 5 bis etwa 250 mg, ein- bis viermal täglich.

[0106] Zur oralen Verabreichung kann ein zufriedenstellendes Ergebnis unter Verwendung eines HMG-CoA-Reduktaseinhibitors, beispielsweise Pravastatin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin oder Cerivastatin, in Dosierungen erhalten werden, die angewandt werden, wie in Physician's Desk Reference angegeben, wie in einer Menge im Bereich von etwa 1 bis 2000 mg und vorzugsweise von etwa 4 bis etwa 200 mg.

[0107] Der Squalensynthetaseinhibitor kann in Dosierungen in einer Menge im Bereich von etwa 10 bis etwa 2000 mg und vorzugsweise von etwa 25 bis etwa 200 mg eingesetzt werden.

[0108] Eine bevorzugte orale Darreichungsform, wie Tabletten oder Kapseln, enthalten den HMG-CoA-Reduktaseinhibitor in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 100 mg, vorzugsweise von etwa 5 bis etwa 80 mg und stärker bevorzugt von etwa 10 bis etwa 40 mg.

[0109] Eine bevorzugte orale Darreichungsform, wie Tabletten oder Kapseln enthalten den Squalensynthaseinhibitor in einer Menge von etwa 10 bis etwa 500 mg, vorzugsweise von etwa 25 bis etwa 200 mg.

[0110] Das andere Blutfett senkende Mittel kann auch ein Lipoxygenaseinhibitor sein, einschließlich eines 15-Lipoxygenase (15-LO)-Inhibitors, wie Benzimidazolderivate, wie in WO 97/12615 offenbart, 15-LO-Inhibitoren, wie in WO 97/12613 offenbart, Isothiazolone, wie in WO 96/38144 offenbart, und 15-LO-Inhibitoren, wie offenbart bei Sendobry et al. "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase-Inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199–1206, und Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11–20.

[0111] Die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I und das Blutfett senkende Mittel können zusammen in der gleichen oralen Darreichungsform oder in getrennten oralen Darreichungsformen, die gleichzeitig eingenommen werden, eingesetzt werden.

[0112] Die vorstehend beschriebenen Zusammensetzungen können in den Darreichungsformen, wie vorstehend beschrieben, in einzelnen oder aufgeteilten Dosen ein- bis viermal täglich verabreicht werden. Es kann ratsam sein, mit einem Patienten bei einer geringen Dosiskombination zu beginnen und nach und nach bis zu einer hohen Dosiskombination zu steigern.

[0113] Die bevorzugten Blutfett senkenden Mittel sind Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Cerivastatin, Atavastatin und Rosuvastatin.

[0114] Wenn der andere Typ von therapeutischem Mittel, der gegebenenfalls mit den Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I eingesetzt wird, 1, 2, 3 oder mehrere von einem Mittel gegen Fettsucht ist, kann er einen β-3-adrenergen Agonisten, einen Lipaseinhibitor, einen Serotonin (und Dopamin)-Wiederaufnahmehemmer, einen Schilddrüsenrezeptor-β-Arzneimittel, einen Appetitzügler, einen NPY-Antagonisten, ein Leptin-Analog und/oder einen MC4-Agonisten einschließen.

[0115] Der β-3-adrenerge Agonist, der gegebenenfalls in Kombination mit Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I eingesetzt werden kann, kann AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), oder CP331648 (Pfizer) oder andere bekannte β-3-Agonisten, wie in den U.S.-Patentschriften Nrn. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 und 5,488,064 offenbart, sein, wobei AJ9677, L750,355 und CP331648 bevorzugt sind.

[0116] Der Lipaseinhibitor, der gegebenenfalls in Kombination mit Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I eingesetzt werden kann, kann Orlistat oder ATL-962 (Alizyme) sein, wobei Orlistat bevorzugt ist.

[0117] Der Serotonin (und Dopamin)-Wiederaufnahmehemmer, der gegebenenfalls in Kombination mit Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I eingesetzt werden kann, kann Sibutramin, Topiramat (Johnson & Johnson) oder Axokine (Regeneron) sein, wobei Sibutramin und Topiramat bevorzugt sind.

[0118] Die Schilddrüsenrezeptor-β-Verbindung, die gegebenenfalls in Kombination mit Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I eingesetzt werden kann, kann ein Schilddrüsenrezeptorligand sein, wie in WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) und GB98/284425 (KaroBio) offenbart, wobei die Verbindungen aus den Anmeldungen von KaroBio bevorzugt sind.

[0119] Der Appetitzügler, der gegebenenfalls in Kombination mit den Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I eingesetzt werden kann, kann Dexamphetamin, Phentermin, Phenylpropanolamin oder Mazindol sein, wobei Dexamphetamin bevorzugt ist.

[0120] Die verschiedenen Mittel gegen Fettsucht, die vorstehend beschrieben sind, können in der gleichen Darreichungsform mit Komplexen aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I oder in verschiedenen Darreichungsformen, in Dosierungen und Regimen, wie allgemein aus der Technik oder aus PDR bekannt, eingesetzt werden.

[0121] Beispiele für das (die) Antitrombozytenmittel, das (die) in erfundungsgemäßen Kombinationen einge-

setzt werden kann (können), umfassen Abciximab, Ticlopidin, Eptifibatid, Dipyridamol, Aspirin, Anagrelid, Tirofiban und/oder Clopidogrel.

[0122] Beispiele für das (die) Blutdruck senkende Mittel, das (die) gegebenenfalls in erfindungsgemäßen Kombinationen eingesetzt werden kann (können), umfassen ACE-Inhibitoren, Calciumantagonisten, α-Blocker, Diuretika, zentral-wirkende Mittel, Angiotensin-II-Antagonisten, β-Blocker und Vasopeptidase-Inhibitoren.

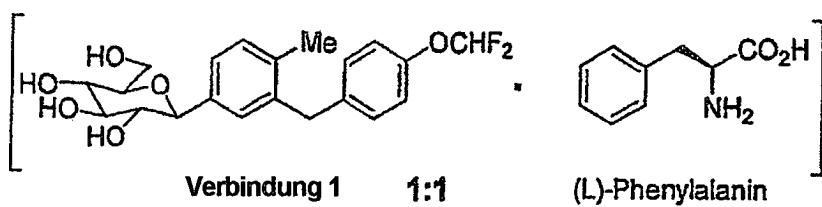
[0123] Beispiele für die ACE-Inhibitoren umfassen Lisinopril, Enalapril, Quinapril, Benazepril, Fosinopril, Ramipril, Captopril, Enalaprilat, Moexipril, Trandolapril und Perindopril; Beispiele für Calciumantagonisten umfassen Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Felodipin, Nisoldipin, Isradipin und Nicardipin; Beispiele für α-Blocker umfassen Terazosin, Doxazosin und Prazosin; Beispiele für Diuretica umfassen Hydrochlorothiazid, Torasemid, Furosemid, Spironolacton und Indapamid; Beispiele für zentral wirkende Mittel umfassen Clonidin und Guanfacin; Beispiele für Angiotensin-II-Antagonisten umfassen Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan und Telmisartan; Beispiele für β-Blocker umfassen Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Carvedilol und Sotalol; und Beispiele für Vasopeptidaseinhibitoren umfassen Omapatrilat und Gemopatrilat.

[0124] Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine pharmazeutische Zubereitung eingesetzt, die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I mit oder ohne ein anderes Antidiabetikum und/oder Blutfett senkendes Mittel oder einen anderen Typ von therapeutischem Mittel in Kombination mit einem pharmazeutischen Vehikel oder Verdünnungsmittel enthält. Das Arzneimittel kann unter Verwendung herkömmlicher fester oder flüssiger Vehikel oder Verdünnungsmittel und pharmazeutischer Hilfsstoffe eines für die gewünschte Verabreichungsweise geeigneten Typs formuliert werden. Die Verbindungen können an Säugerspezies, einschließlich Menschen, Affen, Hunde, etc., oral, beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Granulatkörnern oder Pulvern verabreicht werden, oder sie können parenteral in Form von injizierbaren Präparationen verabreicht werden. Die Dosis für Erwachsene liegt vorzugsweise zwischen 10 und 2000 mg pro Tag, die in einer einzigen Dosis oder in Form von einzelnen Dosen ein- bis viermal täglich verabreicht werden können.

[0125] Eine typische injizierbare Zubereitung wird durch aseptisches Vorlegen von 250 mg eines Komplexes aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren mit Verbindungen der Formel I in einem Vial, aseptisches Gefriertrocknen und Versiegeln hergestellt. Zur Verwendung wird der Inhalt des Vials mit 2 ml physiologischer Salzlösung unter Herstellung einer injizierbaren Zubereitung vermischt.

[0126] Die folgenden Arbeitsbeispiele stellen bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung dar. Sämtliche Temperaturen sind, wenn nicht anderweitig angegeben, in Grad Celsius angegeben. Die kristallographischen Daten sowohl als Pulverspektren als auch Beugungsmuster, die aus den jeweiligen Kristallen erhalten wurden, wurden für diese Komplexe gesammelt. Repräsentative Beispiele für ein 1:1- und 1:2-Komplex der Verbindungen der Formel I mit L-Phenylalanin sind in den **Fig. 1** und **2** gezeigt. Die **Fig. 3** und **4** enthalten repräsentative Beispiele für einen 1:1- und 1:2-Komplex aus den Verbindungen der Formel I mit L-Prolin. Die Atomkoordinaten-Dezimalwerte für jede dieser Strukturen sind in Anhang 1 aufgelistet.

Beispiel 1



A. 5-Brom-2-methylbenzoësäure

[0127] Ein 2-1-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Overhead-Rührer, Thermometer und einem Tropftrichter mit einem Seitenarm zum Druckausgleich, wurde mit o-Toluylsäure (260 g, 1,89 mol), Eisenpulver (6,74 g, 0,12 mol) und 300 ml CH_2Cl_2 beschickt. Der Tropftrichter wurde nach Beschicken mit Br_2 (387 g, 2,42 mol) mit einem Rohr ausgestattet, das die entweichenden Gase unmittelbar über der Oberfläche einer gerührten 1:1-Lösung von 20 % NaOH abgab. Die Temperatur der gerührten Toluylsäure-Suspension wurde auf 0° gesenkt, worauf Br_2 mit einer solchen Geschwindigkeit zugetropft wurde, dass die Zugabe nach 2 h abgeschlossen war. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Kühlbad entfernt und der Tropftrichter durch einen Rückflusskübler

ersetzt, an den die Gasentweichungsleitung angeschlossen wurde, um das Einfangen des entweichenden HBr-Gases fortzusetzen. Die gerührte Suspension wurde über Nacht bei 40° erwärmt, um die Reaktion bis zur Vollständigkeit voran zu treiben. Die HPLC-Analyse ergab, dass die Ausgangstoluolsäure vollständig verbraucht wurde und durch zwei neue dicht getrennte Peaks mit längeren Retentionszeiten in einem Verhältnis von ca. 2:1 von 5-Brom- zu 3-Brom-2-methylbenzoësäure ersetzt war.

[0128] Die Umsetzung wurde sodann durch Giessen der roten Suspension in ein 4 l Becherglas, das 2 l 10 % aq. NaHSO₃ enthielt, gestoppt. Das Gemisch wurde 2–3 h kräftig gerührt, bis alle Farbe verschwunden war. Die Feststoffe wurden unter Verwendung eines großen Büchner-Trichters gesammelt. (Zu beachten ist, dass die Extraktion des Filtrats 2× mit CH₂Cl₂ nur einige g Produktsäure ergab). Der Feststoff wurde bei 4° aus 95 % EtOH umkristallisiert, um 143 g 99 % reine 5-Brom-2-methylbenzosäure zu ergeben. (Mitunter ist eine zweite Umkristallisation erforderlich, um eine Reinheit von 99 % zu erreichen. Die Konzentrierung des Filtrats ergibt eine zweite Ausbeute des gewünschten Materials; allerdings ist zu beachten, dass die bisherigen Versuche, ein 1:1-Gemisch von 3-Brom- und 5-Bromtoluolsäure zu reinigen, nicht erfolgreich waren).

B. 5-Brom-2-methyl-4'-methoxybenzophenon

[0129] Einer gerührten Suspension der Teil-A-5-Brom-2-methylbenzosäure (43 g, 200 mmol) in 200 ml CH₂Cl₂, die Oxalylchlorid (140 ml einer 2M CH₂Cl₂-Lösung) enthielt, wurden 0,25 ml DMF zugesetzt. Nachdem die kräftige Gasentwicklung aufgehört hatte, wurde die Umsetzung 6 h gerührt, bevor die flüchtigen Bestandteile unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt wurden. Nach Auflösen des rohen 5-Brom-2-methylbenzoylchlorids in 150 ml CS₂ wurde die resultierende Lösung unter Rühren mit einem Overhead-Rührer auf 4° abgekühlt, bevor Anisol (21,6 g, 200 mmol) und anschließend AlCl₃ (29,3 g, 220 mmol) portionsweise zugegeben wurden. Nach 1 h Aufwärmen auf 20° wurde die Umsetzung 15 h gerührt, bevor sie durch Gießen auf Eis/konz. HCl gestoppt wurde. Anschließend wurde die Suspension mit 500 ml H₂O verdünnt und gerührt, bis sämtliche Feststoffe gelöst waren. Das Gemisch wurde 3× mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden vor dem Trocknen über Na₂SO₄ 1× mit 1N HCl, H₂O, aq. NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile wurde der resultierende hellbraune Feststoff aus 95 % EtOH umkristallisiert, um 55 g 5-Brom-2-methyl-4'-methoxybenzophenon zu ergeben.

C. 5-Brom-2-methyl-4'-methoxydiphenylmethan

[0130] Eine Lösung von Teil-B-5-Brom-2-methyl-4'-methoxybenzophenon (55 g, 180 mmol), Et₃SiH (52 g, 450 mmol) und BF₃·Et₂O (49 g, 350 mmol) in 350 ml eines 1:4-Gemisches von CH₂Cl₂/MeCN wurde über Nacht bei 20° gerührt. Da 5 % des Ausgangsketons gemäß HPLC zurückblieben, wurde die Lösung vor dem Stoppen mit 10 % NaOH 1 h auf 40° erwärmt. Nach Verdünnen mit H₂O wurde die Umsetzung 3× mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden vor dem Trocknen über Na₂SO₄ 2× mit H₂O und einmal mit Salzlösung gewaschen. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand über Kieselgel unter Verwendung von Hexan chromatographiert, um 5-Brom-2-methyl-4'-methoxydiphenylmethan als farbloses Öl (49 g, 95 %) zu eluieren.

D. 5-Brom-2-methyl-4'-hydroxydiphenylmethan

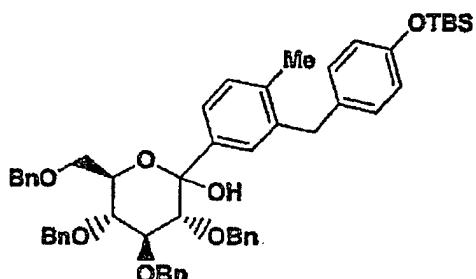
[0131] Einer gerührten 300-ml-CH₂Cl₂-Lösung von Teil-C-5-Brom-2-methyl-4'-methoxydiphenylmethan (49 g, 170 mmol) bei –78° wurden 200 ml 1M BBr₃/CH₂Cl₂ zugesetzt. Nach 2 h wurde die Umsetzung 20 h bei –40° gehalten, worauf HPLC anzeigte, dass kein Ausgangsether zurückgeblieben ist. Die Umsetzung wurde mit aq. NaOH gestoppt, 3× mit CH₂Cl₂ extrahiert, und vor dem Trocknen über Na₂SO₄ mit Salzlösung gewaschen. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile wurden 45 g 5-Brom-2-methyl-4'-hydroxydiphenylmethan als grauer Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

E. 5-Brom-2-methyl-4'-t-butyldimethylsiloxydiphenylmethan

[0132] Ein gerührtes Gemisch von Teil-D-5-Brom-2-methyl-4'-hydroxydiphenylmethan (34 g, 123 mmol) und t-Butyl-dimethylsilylchlorid (27,6 g, 180 mmol) in 250 ml CH₂Cl₂ wurde vor Zugabe von DBU (37 g, 245 mmol) auf 4° abgekühlt. Nach 6 h Rühren bei 4° stand die Umsetzung über Nacht bei 5° in einem Kühlschrank, worauf die HPLC-Analyse zeigte, dass die Umsetzung vollständig war. Anschließend wurde die Umsetzung bei 0° durch vorsichtige Zugabe von ges. NH₄Cl gestoppt. Nach Verdünnen mit H₂O wurde die Umsetzung 3× mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Schichten wurden vor dem Trocknen über Na₂SO₄ mit H₂O und Salzlösung gewaschen. Der Rückstand wurde nach Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum über Kieselgel unter Verwendung von 3 % EtOAc/Hexan chromatographiert; um 785 mg 5-Brom-2-methyl-4'-t-butyldimethyl-

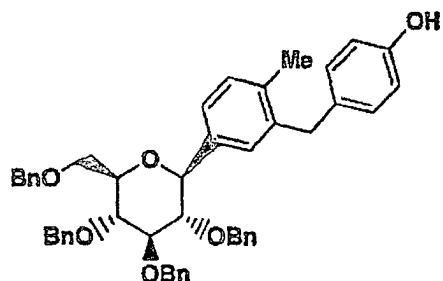
siloxydiphenylnethan als farblosen Sirup zu eluieren.

F.



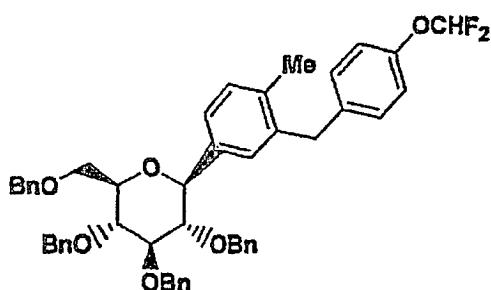
[0133] Einer gerührten -78° -Lösung von Teil-E-5-Brom-2-methyl-4'-t-butyldimethylsiloxydiphenylmethan (26,6 g, 67,7 mmol) in 100 ml trockenem THF unter Ar wurden 33 ml (75 mmol) 2,27 M n-BuLi in Hexan zuge tropft. Nach 60 min wurde die Aryllithium-Lösung über eine Kanüle in eine gerührte -78° -Lösung von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-glucolacton (40,1 g, 74 mmol) in 50 ml THF übergeführt. Die Umsetzung wurde vor dem Stoppen mit gesättigtem aq. NH_4Cl 4 h bei -78° gerührt. Nach Aufwärmen auf 20° wurde die Umsetzung vor 3 Extraktionen mit EtOAc mit H_2O zweifach verdünnt. Die vereinigten EtOAc-Fraktionen wurden mit Salzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Konzentrieren unter Verwendung eines Rotationsverdampfers wurden 68 g rohes Lactol als gelber Sirup erhalten. Die Chromatographie über 1,3 kg Kieselgel unter Verwendung von 1:6 EtOAc/Hexan eluierte 32,5 g reines gewünschtes Titel-Lactol plus weitere 12 g unreines Produkt.

G.



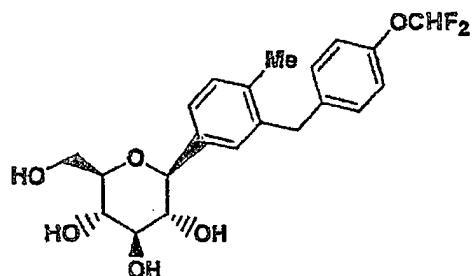
[0134] Einer gerührten -40° -Lösung von Teil-F-Lactol (30,4 g, 35,8 mmol) in 100 ml trockenem MeCN wurde iPr_3SiH (7,3 g, 46 mmol) zugesetzt, worauf sich die stufenweise Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,1 g, 43 mmol) anschloss. Nach 3 h Rühren der resultierenden gelben Lösung bei -40° bis -30° wurde ein zweiter Teil von iPr_3SiH (1,3 g, 8 mmol) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 g, 7 mmol) zugesetzt. Nach zusätzlichen 4 h bei -40° zeigte die TLC-Analyse kein zurückbleibendes Lactol. Es wurde gesättigtes aq. K_2CO_3 zugesetzt und die Suspension vor Verdünnen mit H_2O und EtOAc 1 h bei 20° gerührt. Die vereinigten organischen Schichten aus 3 EtOAc-Extraktionen wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Verwendung eines Rotationsverdampfers konzentriert, um 33,5 g eines hellgelben Sirups zu erhalten. Die Chromatographie über Kieselgel mit 9 % EtOAc/Hexan eluierte nichtpolare Verunreinigungen; 1:3 EtOAc/Hexan eluierte das gewünschte beta-C-Arylglucosid (23 g), das beim Isolieren einen weißen Feststoff bildete.

H.



[0135] Eine Lösung des Teil-G-Tetrabenzylphenol-C-glucosid (23 g, 30 mmol) in iPrOH (200 ml) in einem Glaseinsatz wurde auf -60° abgekühlt. Eine wässrige KOH-Lösung bei -40° (zuvor hergestellt durch Auflösen von 50 g KOH in 75 ml H₂O) wurde zugesetzt. Zu diesem -60° -Gemisch wurden über eine Kanüle 150 g flüssiges CHF₂Cl (Freon 22) gegeben. Der gekühlte Einsatz wurde schnell in eine Edelstahlbombe (abgekühlt auf ca. -20°), ausgestattet mit einem Druckventil, Thermoelementsonde, mit einem zweiteiligen Motor angetriebenen Propellern, die zum wirksamen Rühren übereinander montiert waren, übergeführt. Nach luftdichtem Verschließen der Bombe wurde die Anordnung in ihre Heizvorrichtung gebracht. Das Rühren wurde gestartet und die Heizung eingeschaltet. Der Druck wurde als Funktion der Temperatur überwacht. Durch das externe Heizen stieg die Temperatur langsam auf + 32; gleichzeitig erhöhte sich der Druck auf 50 psi. Zu diesem Zeitpunkt begann die Umsetzung und erhöhte die Temperatur auf 72° und den Druck auf 200 psi über einen Zeitraum von 2 min. (Diese Wirkung wurde zu 4 späteren Gelegenheiten immer beginnend bei 32° reproduziert). Die Heizvorrichtung wurde abgestellt; das Rühren wurde für weitere 2 h fortgesetzt. Die Bombe wurde wieder auf -40° abgekühlt, worauf die Belüftung, nachdem sie mit einer Leitung versehen wurde, die in eine Flasche bei -78° führte, um die Gase abzufangen, geöffnet wurde. Eine kleine Menge eines der niedrig siedenden Gase (Tetrafluorethylen?) trat zuerst aus und anschließend restliches Freon, wenn sich die Bombentemperatur auf 30° erwärmt. Typischerweise wurden 20 g Freon gewonnen, die recycelt werden konnten. Nachdem die Gase entfernt worden waren, wurde der Einsatz herausgenommen, das gewünschte Produkt (schlecht löslich in iPrOH) bildete eine dritte Phase, mit einer zwischen dem iPrOH und der wässrigen Schicht (pH ca. 8 mit ausgefällten Salzen) intermediären Dichte. Die iPrOH-Schicht wurde abgetrennt und die flüchtigen Bestandteile unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt. Sowohl dieser Rückstand als auch die ölige Produktschicht wurden in EtOAc gelöst. Nach drei EtOAc-Extraktionen der wässrigen Schicht wurden die vereinigten EtOAc-Schichten mit Salzlösung gewaschen, vor der Entfernung der flüchtigen Bestandteile über Na₂SO₄ getrocknet. Gemäß HPLC betrug die Umwandlung von Phenol in das gewünschte Produkt 95 %. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie unter Verwendung von 1:7 EtOAc gereinigt, um 18 g des tetrabenzylierten Difluormethylethers zu eluieren.

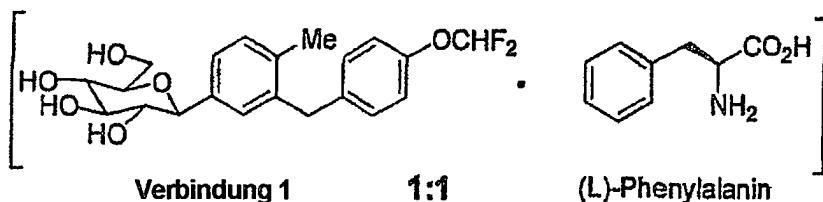
I.



[0136] Einer gerührten Lösung des tetrabenzylierten Difluormethylethers von Teil H (23 g) in 225 ml EtOAc in einem 500-ml-Rundkolben wurden 2,3 g 10 % Pd(OH)₂/C zugesetzt. Die Umsetzung wurde 24 h unter 1 atm. H₂ gerührt. Nachdem HPLC zeigte, dass die Reaktion vollständig war, wurde der Katalysator unter Verwendung von Celite filtriert und das Lösungsmittel unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt, um 12 g eines weißen glasartigen Feststoffs zu erhalten, der gemäß HPLC 2 bis 3 % kleinere Unreinheiten enthielt. Die weitere Reinigung wurde durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 5 bis 9 % Me-

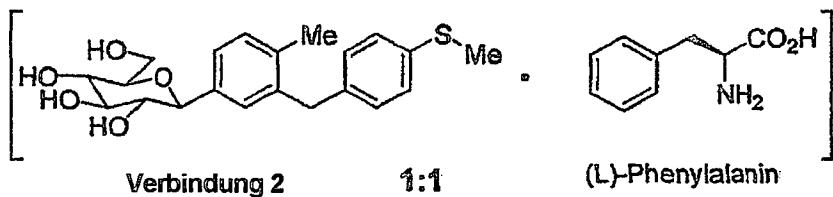
OH/CH₂Cl₂ unter Elution von 10,7 g von Verbindung 1 erreicht.

J.



[0137] Eine Lösung von Teil-I-Verbindung 1 (55 mg, 0,13 mmol), hergestellt durch Auflösen in 0,3 ml Ethanol bei Erhitzen auf 55°, wurde in eine gerührte 50°-Lösung übergeführt, die aus (L)-Phenylalanin (22 mg, 0,13 mmol) in 0,9 ml H₂O bestand. Nach abgeschlossenem Mischen wurde das Rühren gestoppt, und die Lösung wurde 6 h auf 20° abkühlen gelassen. (zur Unterstützung der Kristallbildung können Impfkristalle zugesetzt werden.) Nach 24 h wurden kleine weiße Nadeln durch Filtration isoliert, 3× mit kaltem 25 % Ethanol/H₂O gewaschen und an der Luft getrocknet.

Beispiel 2



A. 5-Brom-2-methyl-4'-thiomethylbenzophenon

[0138] Eine gerührte Suspension von 5-Brom-2-methylbenzoësäure (90 g, 0,42 mmol) (Herstellung beschrieben in Teil A von Beispiel 1) in 700 ml CH₂Cl₂ in einem 2-1-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer, wurde in einem Eisbad auf 4° abgekühlt. Unter Verwendung eines Tropftrichters wurden 272 ml 2M Oxalylchlorid (0,56 mol) in CH₂Cl₂ während 10 min zugetropft, worauf sich die Zugabe von 1 ml DMF über eine Pipette anschloss. Die Suspension wurde 15 min gerührt, worauf das Bad entfernt und die gerührte Lösung auf 20° erwärmt wurde. Die Entwicklung eines zähen Gases begann, als die Umsetzung nach und nach bei 3 h Rühren homogen wurde. (Aufwärmten auf ca. 35° beschleunigt diesen Prozess). Die Filtration über eine Glasfritte zur Entfernung von restlichem Feststoff und die anschließende Konzentration unter Verwendung eines Rotationsverdampfers ergaben das gewünschte Säurechlorid als viskoses goldenes Öl.

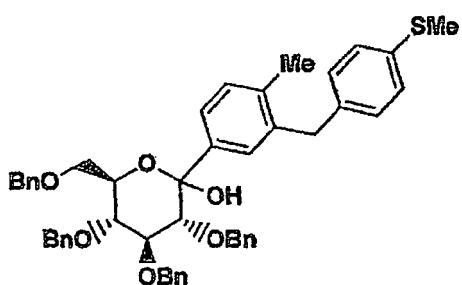
[0139] Das rohe Säurechlorid in 600 ml CS₂ wurde in einen 2-1-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer und einem Thermometer, übergeführt; Thioanisol (50 ml, 0,42 mol) wurde zugesetzt und die Lösung auf 0° abgekühlt. AlCl₃ (75 g, 0,56 mol) wurde portionsweise mit einer Geschwindigkeit zugesetzt, um die Temperatur der gerührten Umsetzung unter 5° zu halten. Nach 3 h wurde das Bad entfernt und das Gemisch über Nacht gerührt. Die Umsetzung wurde vor dem Stoppen durch HPLC überprüft; falls sie nicht abgeschlossen war, wurden zusätzliches Thioanisol und AlCl₃ zugesetzt, um sie zur Vollständigkeit zu treiben. Das Stoppen hatte das Gießen des Inhalts auf 1,5 l Eis, welches 50 ml konz. HCl enthielt und das kräftige Rühren für 2 h, bis sämtliche Feststoffe in Lösung waren, zur Folge. Das Gemisch wurde 2× mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden vor dem Trocknen über Na₂SO₄ 1× mit 1N HCl, H₂O aq. NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter Verwendung eines Rotationsverdampfers wurde der rohe Feststoff (118 g) mit Hilfe der Impfkristalle aus 300 ml EtOH umkristallisiert, um 94 g (97,5 % Reinheit gemäß HPLC) 5-Brom-2-methyl-4'-thiomethylbenzophenon als weißen Feststoff zu erhalten.

B. 5-Brom-2-methyl-4'-thiomethyldiphenylmethan

[0140] Einer gerührten Lösung von Et₂SiH (103 ml, 0,64 mol) und Teil-B-5-Brom-2-methyl-4'-thiomethylbenzophenon (94 g, 0,29 mol), in 21 MeCN bei 4°, wurde BF₃·Et₂O (82 ml, 0,64 mol) zugetropft. Nach 30 min wurde

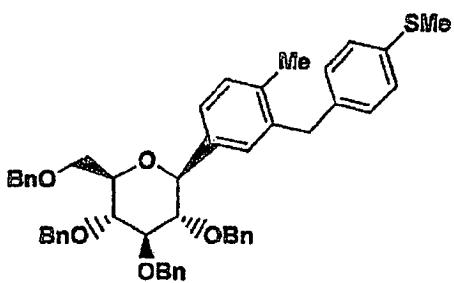
das Bad entfernt und die Lösung bei 20° über Nacht gerührt. Die Umsetzung wurde vor dem Stoppen durch HPLC geprüft; falls sie nicht vollständig war, wurden zusätzliches Et₃SiH und BF₃·Et₂O zugesetzt, um sie zur Vollständigkeit zu treiben. Nach dem Stoppen mit 10 % NaOH und Verdünnen mit H₂O wurde die Umsetzung 2× mit Et₂O (1 l aufgeteilt auf 2 Portionen) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden 10 bis 15× mit H₂O (500 ml Portionen) gewaschen, bis gemäß ¹H-NMR-Analyse der Aliquote keine Et₃SiX-Signale mehr unterschieden werden konnten. Anschließend wurde die Lösung vor dem Trocknen über Na₂SO₄ 1× mit Salzlösung vor der Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter Verwendung eines Rotationsverdampfers, um 79,5 g 5-Brom-2-methyl-4'-thiomethyldiphenylmethan als weißen Feststoff zu ergeben, extrahiert. Kleine Portionen dieses Materials wurden erfolgreich aus absolutem EtOH umkristallisiert, allerdings war ein Ausölen ein weiterhin bestehendes großtechnisches Problem. Typischerweise wurde dieses Arylbromid, nachdem die Reinheit gemäß ¹H-NMR und HPLC bestätigt wurde, zweimal unter Verwendung von Toluol azeotropiert und so dann direkt in dem anschließenden Schritt verwendet.

C.



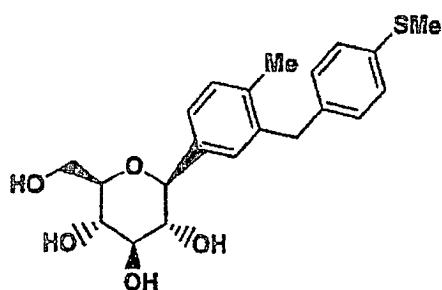
[0141] Einer gerührten -78°-Lösung von Teil-B-5-Brom-2-methyl-4'-thiomethyldiphenylmethan (200 mg, 0,65 mmol) in 10 ml trockenem THF unter Ar wurden 0,42 ml 1,8M n-BuLi in Hexan zugetropft. Nach 2 h wurde diese Lösung über eine Kanüle in eine gerührte -78°-Lösung von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-β-D-glucolacton (0,88 g, 1,6 mmol) in 5 ml THF übergeführt. Die Lösung wurde vor dem Stoppen mit gesättigtem aq. NH₄Cl 2 h bei -78° gerührt. Nach Aufwärmen auf 20° wurde die Umsetzung vor 3 Extraktionen mit EtOAc zweimal mit H₂O verdünnt. Die vereinigten EtOAc-Fraktionen wurden mit Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Konzentrieren unter Verwendung eines Rotationsverdampfers wurden 550 mg des gewünschten Titel-Lactols als farbloser Sirup erhalten, der ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde.

D.



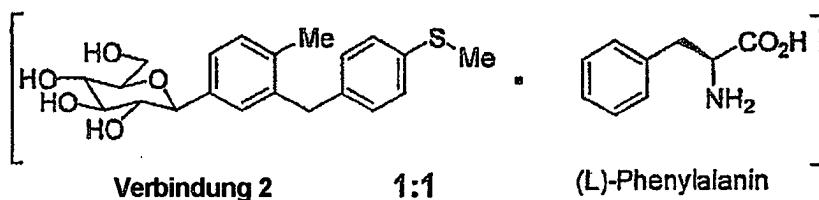
[0142] Einer gerührten -40°-Lösung des Teil-C-Lactols (550 mg, 0,72 mmol) in 6 ml MeCN, wurden iPr₃SiH (0,22 ml, 1,0 mmol) und anschließend BF₃·Et₂O (0,11 ml, 0,8 mmol) zugesetzt. Nach 1,5 h bei -40° bis -30°, wenn TLC zeigte, dass die Reaktion abgeschlossen war, wurde gesättigtes aq. K₂CO₃ zugesetzt und die Suspension vor dem Verdünnen mit H₂O und EtOAc 1 h bei 20° gerührt. Die vereinigten organischen Schichten aus 3 EtOAc-Extraktionen wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Verwendung eines Rotationsverdampfers konzentriert. Die Chromatographie des Rückstands über Kieselgel unter Verwendung von 9 % EtOAc/Hexan als Elutionsmittel eluierte 240 mg des gewünschten beta-C-Arylglucosids.

E.



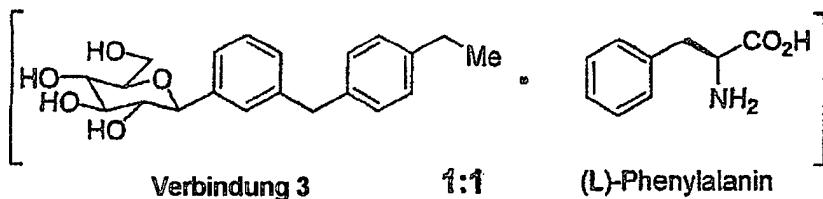
[0143] Eine Lösung von Teil-D-Tetra-O-benzyl-C-glucosid (70 mg, 0,1 mmol) in EtSH (1,5 ml), die $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0,24 ml, 2 mmol) enthält, wurde 2 h bei 20° gerührt. Nach einer weiteren Stunde nach der Zugabe von zusätzlichen 0,12 ml $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ war die Umsetzung abgeschlossen. Die Umsetzung wurde vor der Verdünnung mit aq. NH_4Cl durch langsame Zugabe von 0,4 ml Pyridin gestoppt. Die vereinigten organischen Schichten aus 3 EtOAc-Extraktionen wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Verwendung eines Rotationsverdampfers konzentriert. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC unter Verwendung einer C_{18} -Umkehrphasensäule gereinigt, um nach dem Lyophilisieren 20 mg von Verbindung 2 als weißes Lyophilisat zu erhalten.

F.



[0144] Eine Lösung von Verbindung 2 (55 mg, 0,13 mmol), hergestellt durch Auflösen in 0,3 ml Ethanol bei Erhitzen auf 55°, wurde in eine gerührte 50°-Lösung übergeführt, bestehend aus (L)-Phenylalanin (22 mg, 0,13 mmol) in 0,9 ml H_2O . Nach beendetem Mischen wurde das Rühren gestoppt, und die Lösung wurde während 6 h auf 20° abkühlen gelassen. (Impfkristalle können zur Förderung der Kristallbildung zugesetzt werden). Nach 24 h wurden kleine weiße Nadeln durch Filtration isoliert, 3× mit kaltem 25 % Ethanol/ H_2O gewaschen und luftgetrocknet.

Beispiel 3



A. 3-Brom-4'-ethylbenzylhydrol

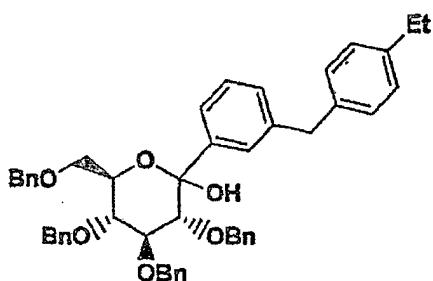
[0145] Trockene Magnesiumspäne (4,4 g, 0,178 mol) unter Ar wurden über Nacht gerührt, worauf 100 ml trockener Et_2O und anschließend während 1 h p-Bromethylbenzol (22 g, 0,119 mol) in 20 ml Et_2O zugesetzt wurden. (Falls die Reaktion nicht ansprang, wurden 0,5 ml 1,2 Dibromethan zugesetzt). Nach Rühren über Nacht wurde langsam m-Brombenzaldehyd (11 g, 0,06 mol) in 20 ml Et_2O zugesetzt. Die resultierende helle Lösung wurde 4 bis 6 h durch HPLC überwacht, um zu bestimmen, wann sie abgeschlossen war. Die Umsetzung wurde nach Stoppen mit gesättigtem aq. NH_4Cl 3× mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Verwendung eines Rotationsverdampf-

fers konzentriert. Das resultierende gelbe Öl wurde über Kieselgel unter Verwendung von 5 % EtOAc/Hexan zur Elution nicht polarer Verunreinigungen und unter Verwendung von 7 bis 9 % EtOAc/Hexan zur Elution von 12,4 g (71 %) 3-Brom-4'-ethylbenzhydrol als hellgelbes Öl chromatographiert.

B. 3-Brom-4'-ethyldiphenylmethan

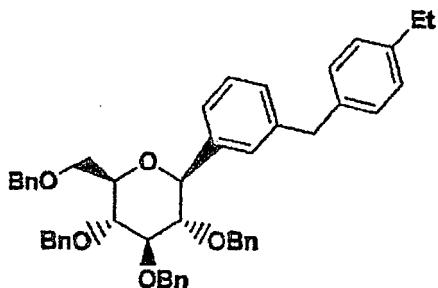
[0146] Einer gerührten -30° -Lösung des Teil-A-3-Brom-4'-ethylbenzhydrols (12,4 g, 0,0426 mol) in 120 ml MeCN, wurden $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,04 g, 0,0426 mol) und anschließend Et_3SiH (9,9 g, 0,852 mol) zugesetzt. Die dunkle Umsetzung wurde nach 1 h Röhren bei -30° langsam auf -5° aufgewärmt. Wenn sie gemäß TLC vollständig war, wurde die Umsetzung durch Zugabe von gesättigtem aq. K_2CO_3 gestoppt. Nach Zugabe von 100 ml H_2O wurde das Gemisch 3× mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Konzentrieren unter Verwendung eines Rotationsverdampfers wurde 3-Brom-4'-ethyldiphenylmethan (11,17 g, 95 %) als hellgelbes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

C.



[0147] Einer gerührten -78° -Lösung von Teil-B-3-Brom-4'-ethyldiphenylmethan (10,9 g, 0,04 mol) in 100 ml trockenem THF unter Ar wurden während 20 min 25,7 ml 1,7 M t-BuLi in Hexan zugesetzt. Nach 1 h wurde während 15 min 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-β-D-glucolacton (23,5 g, 0,0437 mol) in 30 ml THF zugesetzt. Die Lösung wurde vor dem Stoppen mit gesättigtem aq. NH_4Cl 1 h bei -78° gerührt. Nach Aufwärmen auf 20° wurde die Umsetzung vor dem Waschen mit H_2O und anschließend mit Salzlösung mit EtOAc 2-fach verdünnt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Konzentrieren unter Verwendung eines Rotationsverdampfers wurden 29,2 g des gewünschten Titel-Lactols als farbloser Sirup erhalten, der ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde.

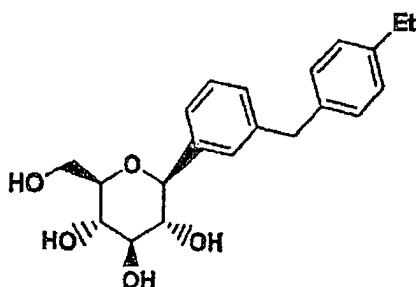
D.



[0148] Einer gerührten -30° -Lösung von Teil-C-Lactol (29,1 g, 0,04 mol), in 100 ml MeCN wurden $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5,62 g, 0,04 mol) und anschließend Et_3SiH (9,21 g, 0,08 mol) zugesetzt. Nach 2 h, als TLC zeigte, dass die Umsetzung vollständig war, wurde gesättigtes aq. K_2CO_3 zugesetzt und die Suspension vor Verdünnen mit H_2O und Et_2O 1 h bei 20° gerührt. Die vereinigten organischen Schichten aus 3 Et_2O -Extraktionen wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Verwendung eines Rotationsverdampfers unter Erhalt von 28,3 g eines hellgelben Sirups konzentriert. Die Chromatographie über Kieselgel mit 5 % EtOAc/Hexan eluierte nichtpolare Fraktionen und anschließend langsam das gewünschte beta-Anomer und sodann das alpha-Anomer. Die mit dem beta-Anomer angereicherten Fraktionen konnten weiterhin entweder durch Verreiben mit Hexan oder durch Umkristallisieren aus EtOH unter Erhalt von 6 g des gewünschten Titel-Beta-tetra-O-benzyl-C-glucosids gereinigt werden. (Zu beachten ist, dass, wenn Et_3SiH das Reduktionsmittel ist, ein

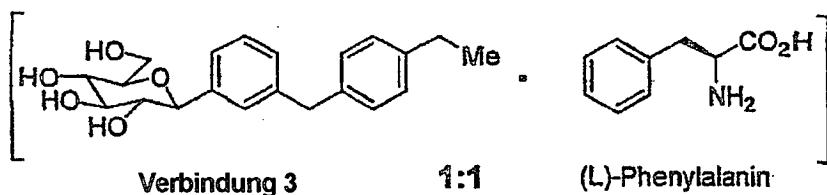
5:1 beta/alpha-Anomer-Gemisch erhalten wird, wohingegen, wenn es durch iPr₃SiH ersetzt wird, ein 30:1 Gemisch erhalten wird).

E.



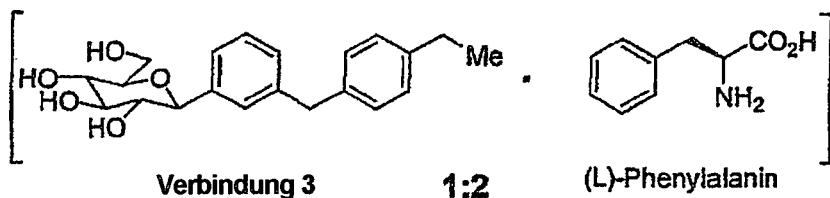
[0149] Eine Lösung von Teil-D-Tetra-O-benzyl-C-glucosid (2,4 g, 3,35 mmol) in EtOAc (100 ml), die 10 % Pd(OH)₂/C (0,35 g) enthält, wurde über Nacht unter 1 atm. H₂ gerührt. Nachdem HPLC zeigte, dass die Umsetzung vollständig war, wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt, um 1,1 g der gewünschten Beta-C-Glucosid-Verbindung 3 als weißer glasartiger Feststoff in 92%iger Ausbeute zu erhalten.

F.



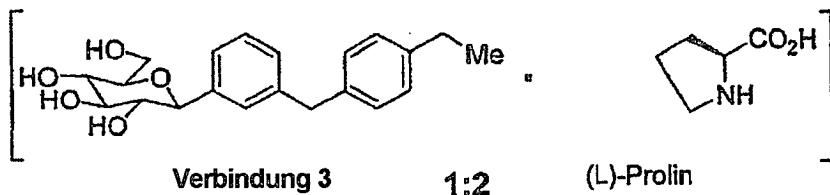
[0150] Eine Lösung der Teil-E-Verbindung 3 (5 g, 0,13 mmol), hergestellt durch Auflösen in 7 ml Ethanol unter Erhitzen auf 60°, wurde schnell in eine gerührte 80°-Lösung, bestehend aus (L)-Phenylalanin (2,23 g, 0,13 mmol) und 89,2 ml H₂O, übergeführt. Nach abgeschlossenem Mischen wurde das Rühren bei 80° fortgesetzt, bis die Lösung klar war. Die gerührte Lösung wurde während ca. 10 min auf ca. 60° abgekühlt, worauf sich eine milchige weiße Suspension zu bilden begann. Bei jeweils 2° Temperaturabfall wurden Impfkristalle in kleinen Mengen zugesetzt, um die Kristallisation, die normalerweise bei 52° einsetzte, zu beschleunigen. Anschließend wurde die Suspension auf 40° abgekühlt und 4 h gerührt. Sodann wurde die Temperatur während 2 h auf 22° abgesenkt und sodann weitere 3 h gerührt. Schließlich wurde die Temperatur auf 18° gesenkt und anschließend 2 h gerührt. Die kleinen weißen Nadeln wurden nach Isolierung durch Filtration 2× mit 12,5 ml eiskaltem H₂O und 2× mit 12,5 ml t-BuOMe gewaschen, bevor sie bei 40° getrocknet wurden.

Beispiel 4



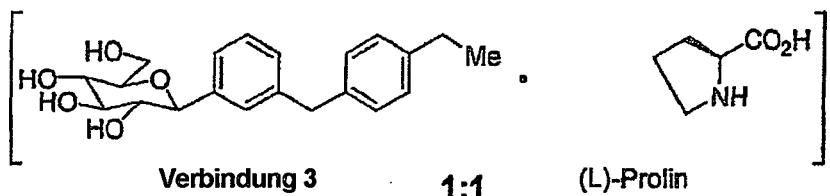
[0151] Einer Lösung von Verbindung 3 (5 g, 0,13 mmol), gelöst in 30 ml Ethanol, wurden 32 ml H₂O und anschließend (L)-Phenylalanin (4,2 g, 0,13 mmol) zugesetzt. Die Suspension wurde unter Rühren bei 80° erhitzt, bis die Lösung klar wurde. Die Lösung wurde langsam während ca. 2 h auf ca. 20° abgekühlt. Die Kristallisation setzte bei ca. 40 bis 45° ein. Nach 6 h Stehen bei 20° wurden die kleinen weißen Nadeln nach Isolierung durch Filtration vor dem Trocknen bei 40° 1× mit 20 ml eiskaltem H₂O und 1× mit 20 ml t-BuOMe gewaschen.

Beispiel 5



[0152] Einer 25°-Lösung von Verbindung 3 (1,06 g, 3,0 mmol), gelöst in 2 ml Ethanol, wurden 2,2 ml einer 1:10 H₂O/EtOH-Lösung bei 25°, die (L)-Prolin (0,69 g, 6,0 mmol) enthält, zugesetzt, die zuvor durch Rühren unter schwachem Erwärmen hergestellt worden war. Nach der Zugabe einer 0,5-ml-EtOH-Spülung des Kolbens, der die Prolin-Lösung enthielt, bildete sich sofort eine Paste. Die Paste wurde auf einen Sinterglastrichter übergeführt, gepresst, um möglichst viel Lösungsmittel auszutreiben und sodann 3× mit 1-ml-Portionen EtOH gewaschen. Nach 15 h Trocknen unter Vakuum wurden 1,68 g des Titelkomplexes erhalten.

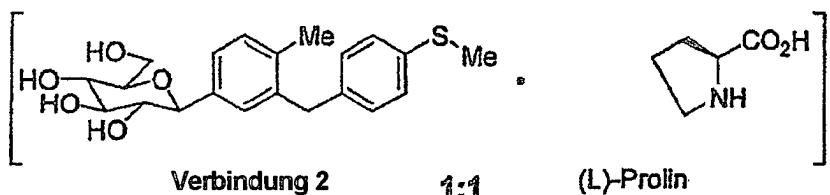
Beispiel 6



[0153] Impfkristalle für den 1:1 Prolin/Glucosidkomplex wurden durch Rühren des 2:1 Prolin/Glucosidkomplexes (300 mg), der in Beispiel 5 beschrieben ist, 72 h bei 20° in MeOH (1 ml) hergestellt. Die resultierende Aufschämmung wurde unter Anwendung einer Zentrifugation filtriert, um einen Feststoff mit einem Fp. von 162 bis 163° zu liefern.

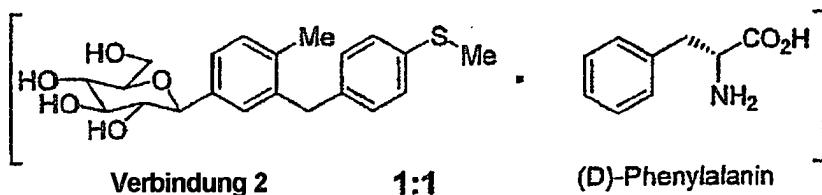
[0154] Ein Gemisch von Verbindung 3 (312 mg, 0,87 mmol) und (L)-Prolin (100 mg, 0,87 mmol) wurde einige Minuten in 1,55 ml 1:30 H₂O/EtOH erhitzt, bis die Lösung homogen war. Nach Abkühlen der Lösung auf 50° wurden ca. 1 mg der 1:1-Impfkristalle zugesetzt. Die Lösung wurde während eines Zeitraums von 1 h bei 50° in eine dicke weiße Aufschämmung umgewandelt. Das Gemisch wurde während 1 h auf 40° abgekühlt, bevor während 30 min 2,5 ml Heptan unter Rühren zugegeben wurden. Die Temperatur der Aufschämmung wurde während 1 h auf 20° abgesenkt; worauf die feinen Nadeln durch Filtration gesammelt wurden, um nach dem Trocknen den Titelkomplex in 83%iger Ausbeute zu ergeben.

Beispiel 7



[0155] Einer Lösung von Verbindung 2 (500 mg, 1,13 mmol), hergestellt durch Auflösen in 3 ml iPrOH bei erhitzen auf 35° wurde eine 60°-Lösung von (L)-Prolin (147 mg, 113 mmol) in 7 ml absolutem EtOH zugesetzt. Die resultierende Kombination wurde bei 60° unter Rühren bis zur Homogenität erhitzt, worauf das Rühren gestoppt und die Lösung auf 20° während 6 h abkühlen gelassen wurde. Nach 24 h wurden kleine weiße Nadeln durch Filtration isoliert, 3× mit kaltem 2:1 Ethanol/iPrOH gewaschen und luftgetrocknet. Fp. 195°.

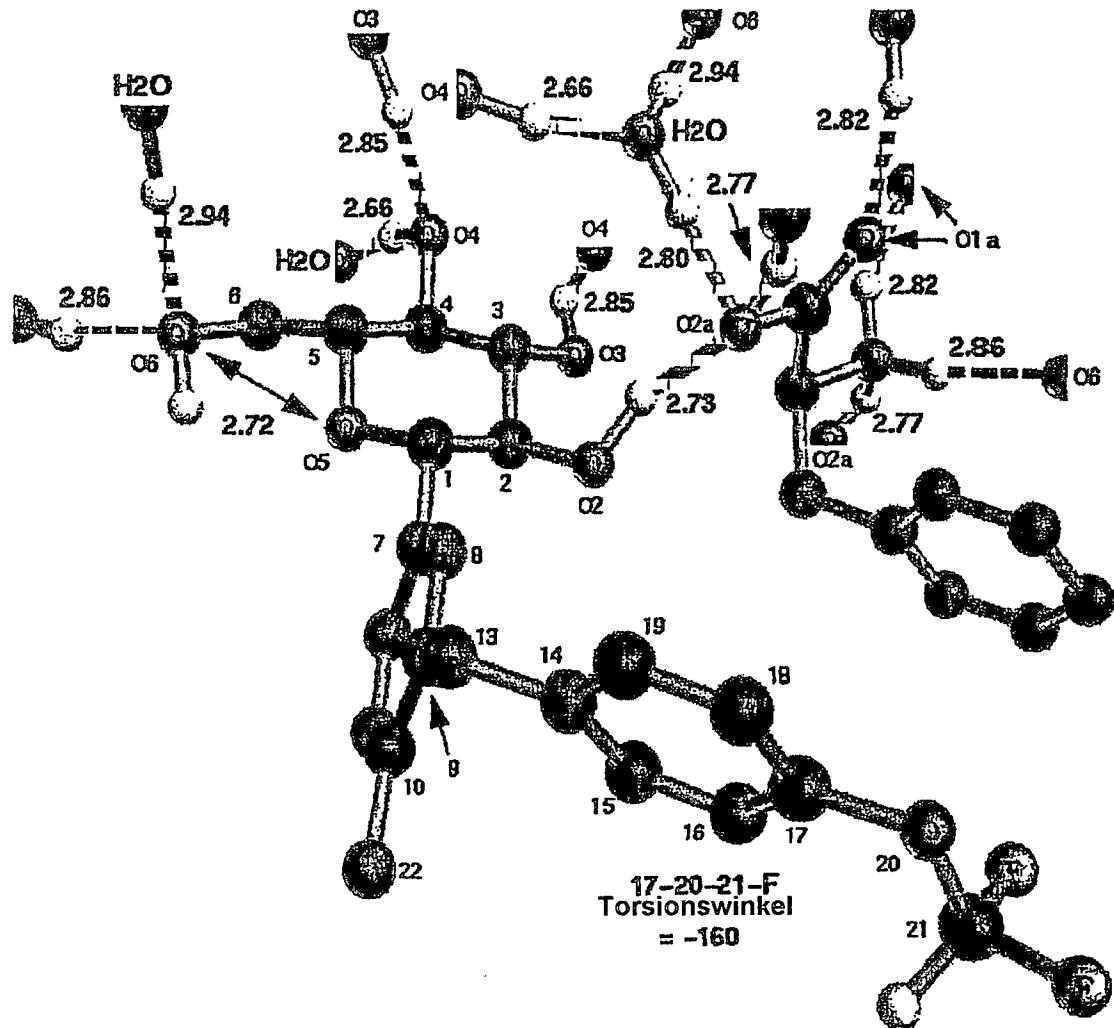
Beispiel 8



[0156] Eine gerührte Suspension von Verbindung 2 (200 mg, 0,47 mmol) und (D)-Phenylalanin (84,6 mg, 0,47 mmol) in 2,7 ml H₂O und 1,3 ml 95 % Ethanol wurde bei 80° bis zur Homogenität erhitzt. Die Lösung wurde filtriert, bevor sie langsam während 6 h auf 20° abkühlen gelassen wurde. (Zur Unterstützung der Kristallbildung können Impfkristalle zugesetzt werden.) Nach 24 h wurden durch Filtration kleine weiße Nadeln isoliert, 3× mit kaltem 25 % Ethanol/H₂O gewaschen und unter Erhalt von 220 mg des gewünschten 1:1-Komplexes getrocknet. Fp. 188°.

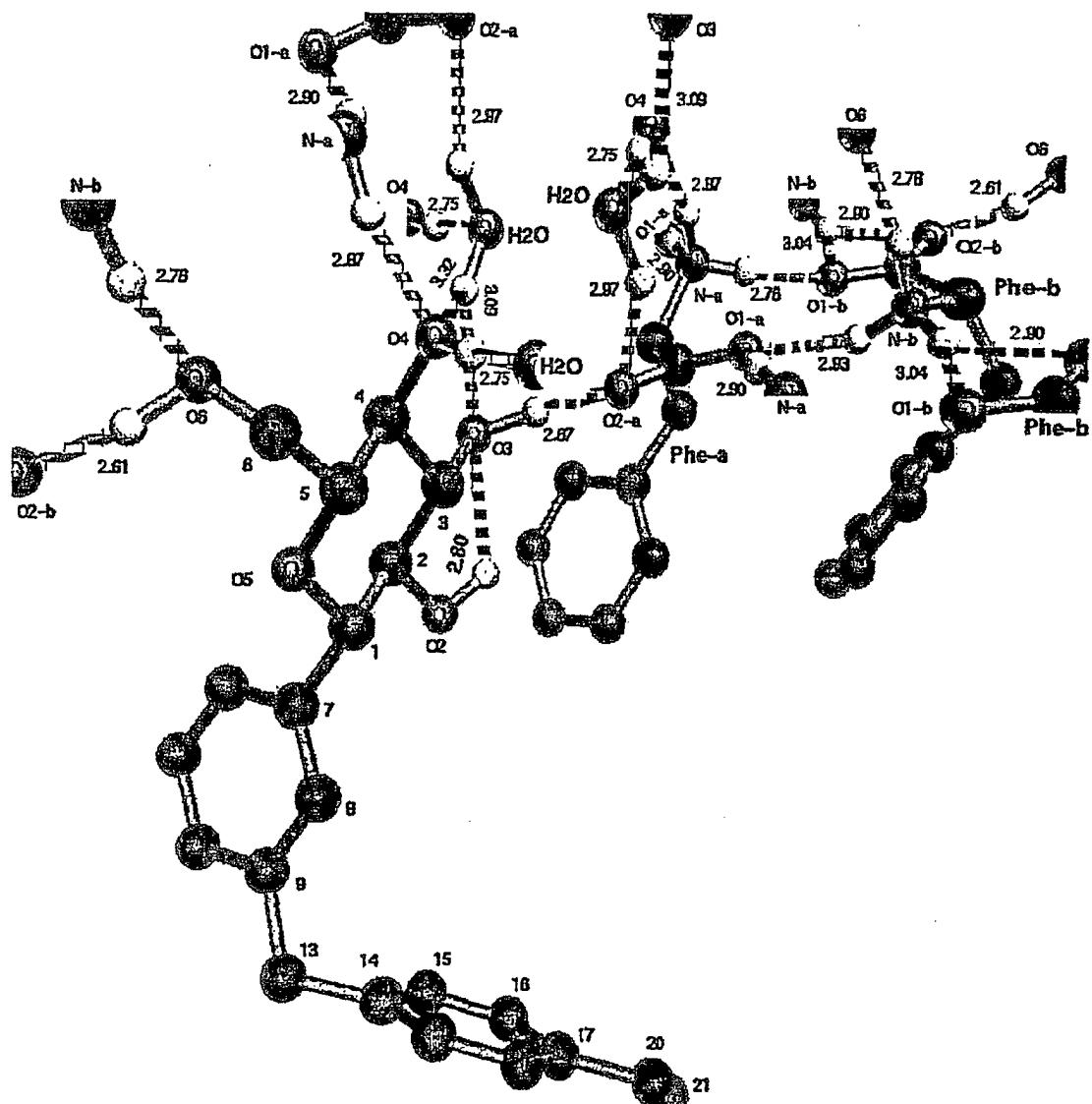
Komplex	Raumgruppe	Einheitszellenvolumen	Anmerkungen
Beispiel 1	P2 ₁	1455	
Beispiel 2			instabiles Solvat
Beispiel 3			zu kleine Kristalle
Beispiel 4	P2 ₁	1799	
Beispiel 5	P2 ₁	1704	
Beispiel 6	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	621	
Beispiel 7			zu kleine Kristalle
Beispiel 8			

Struktur 1



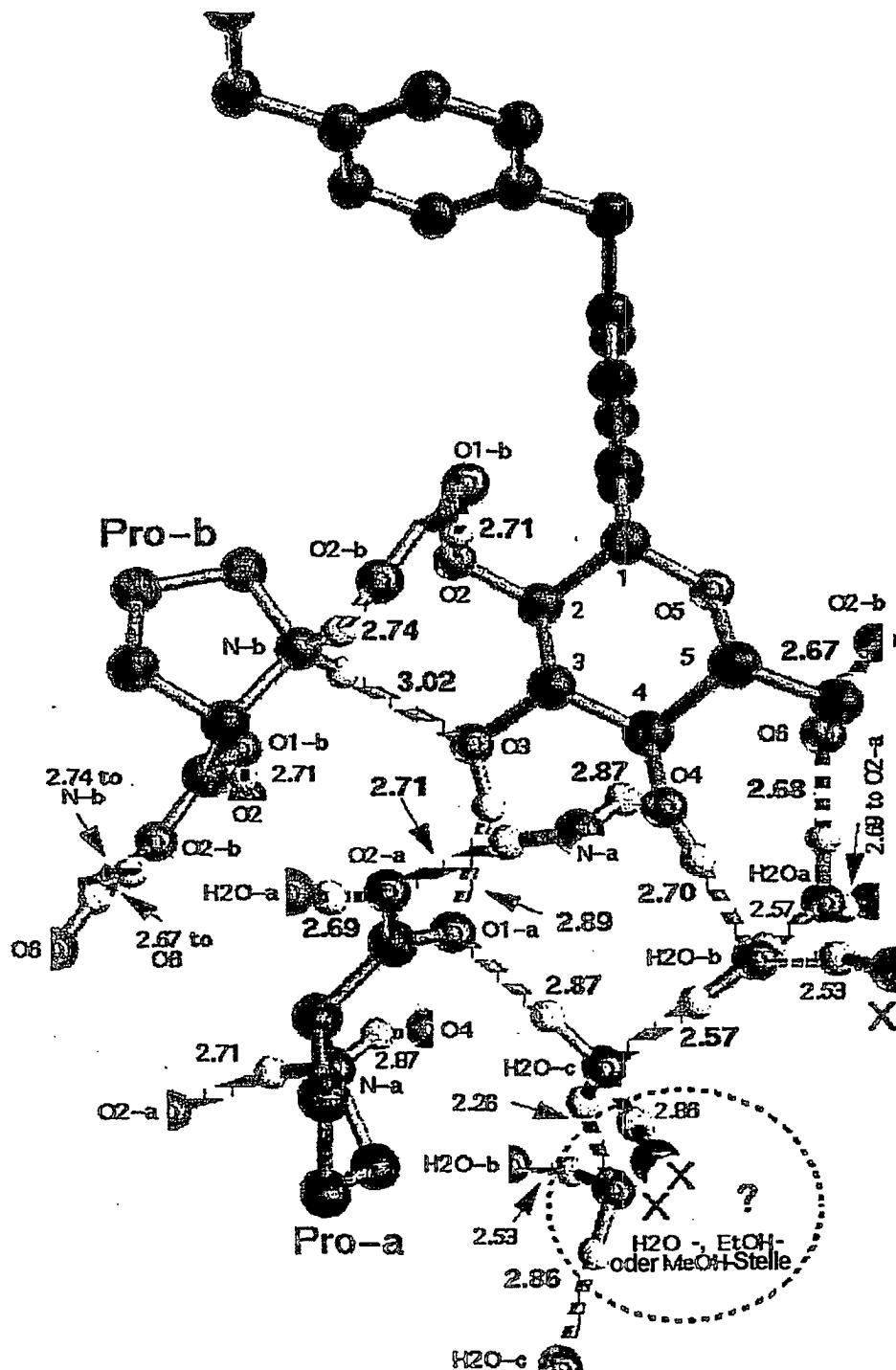
[0157] Die Struktur des 1:1-Komplexes aus Verbindung 1 und L-Phenylalanin ist in Beispiel 1 beschrieben.

Struktur 2



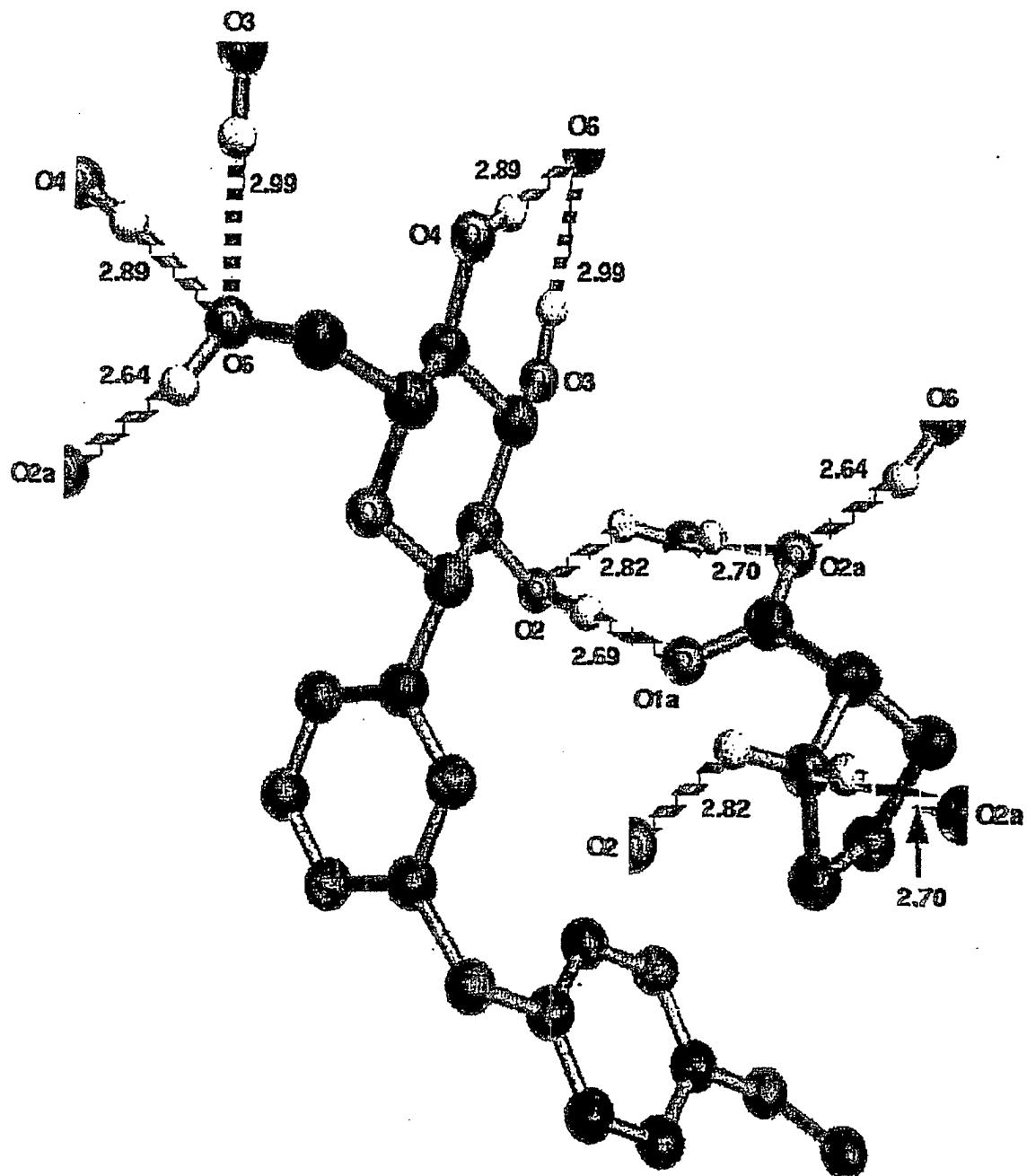
[0158] Die Struktur des 1:2-Komplexes aus Verbindung 3 und L-Phenylalanin ist in Beispiel 4 beschrieben.

Struktur 3



[0159] Die Struktur des 1:2-Komplexes aus Verbindung 3 und L-Prolin ist in Beispiel 5 beschrieben und enthält 3 Wasser + ? 1 Ethanol (oder Methanol).

Struktur 4



[0160] Die Struktur des 1:1-Komplexes aus Verbindung 3 und L-Prolin ist in Beispiel 6 beschrieben.

Anhang 1

Tabelle 1

Atomkoordinaten-Dezimalwerte für den 1:1-L-Phenylalanin-Verbindung-1-Komplex, der in Beispiel 1 beschrieben ist

Atom	x	y	z	B (Å²)
C2	0.801(1)	0.290(3)	0.6893(6)	3.2(3)
O3	0.890(1)	0.592(3)	0.5920(6)	3.2(3)
C4	1.073(1)	0.391(2)	0.5141(5)	2.5(2)
O5	1.0926(9)	0.096(2)	0.6677(5)	2.2(2)
O6	1.268(1)	-0.078(3)	0.6110(6)	3.3(3)
O20	0.344(1)	-0.337(4)	0.8313(8)	6.4(4)
F1	0.215(1)	-0.256(4)	1.0006(8)	10.0(3)
F2	0.288(2)	0.002(5)	0.9440(9)	10.8(6)
C40	0.800(1)	0.507(3)	0.5458(6)	3.8(3)
D41	0.627(1)	0.345(2)	0.6074(5)	2.6(3)
N42	0.829(1)	0.921(3)	0.5865(6)	2.1(3)
O	0.733(1)	0.127(3)	0.5010(6)	4.0(3)
C1	0.972(1)	0.077(3)	0.6836(8)	2.1(3)
C2	0.916(1)	0.305(3)	0.6697(8)	2.3(4)
C3	0.937(1)	0.365(3)	0.6015(8)	2.2(4)
C4	1.062(1)	0.363(3)	0.5815(8)	1.9(3)
C5	1.114(1)	0.134(3)	0.5999(8)	2.0(3)
C6	1.241(2)	0.141(4)	0.5891(8)	2.8(4)
C7	0.961(1)	0.007(4)	0.7521(8)	2.3(4)
C8	0.891(1)	-0.185(3)	0.7683(8)	2.1(4)
C9	0.878(2)	-0.256(4)	0.8312(9)	2.5(4)
C10	0.940(2)	-0.167(4)	0.8778(9)	3.0(4)
C11	1.008(2)	0.034(4)	0.8614(9)	3.3(4)
C12	1.017(2)	0.108(4)	0.8008(9)	2.7(4)
C13	0.804(2)	-0.478(4)	0.8420(9)	2.9(4)
C14	0.683(2)	-0.423(4)	0.8648(9)	2.7(4)
C15	0.599(2)	-0.587(5)	0.856(1)	4.1(5)
C16	0.491(2)	-0.551(5)	0.880(1)	4.5(5)
C17	0.458(2)	-0.356(4)	0.9122(9)	3.7(5)
C18	0.539(2)	-0.190(5)	0.910(1)	4.8(5)
C19	0.650(2)	-0.217(4)	0.895(1)	3.7(5)
C22	0.935(2)	-0.238(5)	0.946(1)	4.7(5)
C31	0.601(2)	0.748(4)	0.6175(9)	3.0(4)
C32	0.593(2)	0.764(4)	0.6877(8)	2.5(4)
C33	0.480(1)	0.742(3)	0.7169(8)	2.3(4)
C34	0.407(3)	0.547(4)	0.7108(9)	3.3(4)
C35	0.297(2)	0.530(5)	0.736(1)	4.0(5)
C36	0.249(2)	0.730(5)	0.770(1)	4.6(5)
C37	0.320(2)	0.905(5)	0.778(1)	4.1(5)
C38	0.425(2)	0.919(4)	0.7510(9)	3.3(6)
C39	0.572(1)	0.518(4)	0.5847(8)	2.1(3)
C21	0.325(2)	-0.194(6)	0.980(1)	6.5 (7)

Wasserstoffatome (nicht verfeinert)

H11	0.935	-0.038	0.653	3.1*
H21	0.957	0.448	0.698	3.4*
H31	0.895	0.253	0.572	3.6*
H41	1.103	0.516	0.605	3.3*
H51	1.076	0.010	0.573	3.4*
H61	1.265	0.175	0.540	4.1*
H62	1.275	0.290	0.617	4.1*
H81	0.845	-0.261	0.730	3.5*
H111	1.055	0.127	0.699	4.8*
H121	1.072	0.262	0.789	4.1*
H131	0.804	-0.567	0.798	4.8*
H132	0.843	-0.577	0.878	4.8*
H151	0.623	-0.740	0.835	6.0*
H162	0.428	-0.668	0.871	5.7*
H181	0.516	-0.028	0.948	6.3*
H191	0.714	-0.069	0.902	5.9*
H221	0.995	-0.126	0.973	6.3*
H222	0.853	-0.218	0.967	6.3*
H223	0.966	-0.406	0.948	6.3*
H211	0.388	-0.227	1.012	8.6*
H311	0.688	0.798	0.599	3.8*
H321	0.649	0.644	0.707	3.8*
H322	0.631	0.941	0.701	3.8*
H341	0.443	0.399	0.682	4.7*
H351	0.248	0.379	0.730	5.3*
H361	0.162	0.720	0.789	6.5*
H371	0.287	1.049	0.805	8.5*
H381	0.475	1.065	0.757	5.3*
H02	0.753	0.311	0.651	4.9*
H06	1.263	-0.106	0.656	5.3*
H04	1.148	0.474	0.503	3.6*
H03	0.902	0.633	0.545	4.8*
H421	0.536	0.912	0.539	3.7*
H442	0.447	0.892	0.600	3.7*
H423	0.550	1.078	0.600	3.7*
H1	0.692	0.213	0.536	5.7*
H2	0.723	0.223	0.463	5.7*

(die mit Stern bezeichneten Atome wurden nicht verfeinert)

Tabelle 2

Atomkoordinaten-Dezimalwerte für den 2:1-L-Phenylalanin-Verbindung-3-Komplex, der in Beispiel 4 beschrieben ist

Wasserstoffatome (nicht verfeinert)

Atom	x	y	z	B(A2)
H51	0.704	-0.049	0.623	3.3*
H41	0.754	-0.463	0.595	3.1*
H52	0.621	0.236	0.657	3.5*
H11	0.738	0.028	0.734	3.2*
H61	0.742	-0.056	0.521	3.6*
H62	0.830	-0.170	0.579	3.6*
H21	0.790	0.539	0.709	3.7*
H131	0.889	-0.174	0.975	4.9*
H132	0.963	-0.398	0.915	4.9*
H101	1.059	0.109	0.925	4.1*
H81	0.807	-0.145	0.828	3.7*
H121	0.931	0.445	0.750	4.2*
H111	1.059	0.409	0.840	4.7*
H191	0.660	0.041	1.014	5.3*
H151	0.830	-0.626	0.906	5.7*
H181	0.719	-0.054	1.053	6.5*
H161	0.695	-0.712	0.946	6.4*
H311	0.325	-0.066	0.530	3.2*
H331	0.354	0.135	0.592	3.5*
H332	0.313	-0.159	0.698	3.5*
H351	0.398	-0.451	0.770	4.0*
H381	0.637	0.159	0.819	4.5*
H391	0.512	0.226	0.726	3.9*
H361	0.524	-0.522	0.859	5.1*
H371	0.643	-0.220	0.884	5.0*
H431	-0.032	-0.256	0.663	3.8*
H432	-0.008	-0.562	0.653	3.8*
H411	0.128	-0.460	0.534	3.4*
H451	0.149	-0.711	0.695	4.3*
H481	0.081	-0.026	0.747	4.7*
H481	0.175	-0.006	0.841	5.1*
H461	0.271	-0.687	0.789	5.2*
H471	0.285	-0.326	0.861	5.6*
H411	0.128	-0.460	0.534	3.4*
H412	0.179	-0.404	0.607	3.4*
H413	0.115	-0.638	0.593	3.4*
H311	0.325	-0.066	0.530	3.2*
H312	0.263	-0.029	0.584	3.2*
H313	0.333	0.179	0.874	3.2*
H201	0.856	-0.447	0.982	10.3*
H202	0.611	-0.665	1.035	10.3*
H211	0.529	-0.407	1.084	12.8*
H212	0.642	-0.377	1.114	12.8*
H213	0.587	-0.159	1.061	12.8*
H02	0.657	0.576	0.763	4.4*
H03	0.559	0.500	0.637	4.2*
H04	0.613	0.157	0.539	4.0*
H06	0.911	0.120	0.559	4.3*
H2	0.392	-0.256	0.554	6.8*
H1	0.575	-0.135	0.476	6.8*

Die mit Stern bezeichneten Atome wurden nicht verfeinert. Die anisotrop verfeinerten Atome sind in Form des

entsprechenden isotropen Verschiebungsparameters angegeben, der folgendermaßen definiert ist:
 $(4/3) \cdot [a_2 \cdot B(1,1) + b_2 \cdot B(2,2) + c_2 \cdot B(3,3) + ab(\cos \gamma) \cdot B(1,2) + ac(\cos \beta) \cdot B(1,3) + bc(\cos \alpha) \cdot B(2,3)]$

Tabelle 3

Atomkoordinaten-Dezimalwerte für den in Beispiel 5 beschriebenen 2:1-L-Prolin-Verbindung-3-Komplex

Atom	x	y	z	B(A2)
O5	-0.2661(3)	0.0783(8)	0.2681(1)	3.14(8)
C2	-0.0092(3)	0.3427(9)	0.2097(1)	3.35(8)
O4	-0.0727(3)	0.3697(9)	0.3675(1)	3.76(9)
O3	0.0136(4)	0.6044(9)	0.2910(1)	3.65(9)
O6	-0.4235(4)	0.241(1)	0.3332(2)	5.1(1)
C7	-0.2387(5)	0.022(1)	0.1909(2)	3.1(1)
C4	-0.1439(5)	0.349(1)	0.3215(2)	3.2(1)
C1	-0.1673(4)	0.084(1)	0.2378(2)	2.9(1)
C3	-0.0405(5)	0.375(1)	0.2893(2)	3.0(1)
C2	-0.1045(5)	0.325(1)	0.2402(2)	2.8(1)
C8	-0.1898(5)	-0.186(1)	0.1665(2)	3.6(1)
C5	-0.2078(5)	0.112(1)	0.3156(2)	3.1(1)
C13	-0.2048(7)	-0.431(2)	0.0997(3)	6.3(2)
C6	-0.3205(6)	0.075(2)	0.3435(2)	4.7(2)
C14	-0.0719(6)	-0.394(2)	0.0828(2)	4.4(1)
C9	-0.2541(6)	-0.225(1)	0.1235(2)	4.6(1)
C12	-0.3506(5)	0.145(2)	0.1714(2)	6.3(1)
C10	-0.3671(7)	-0.101(2)	0.1049(2)	5.2(2)
C19	-0.0464(7)	-0.196(2)	0.0589(2)	4.9(2)
C17	0.1678(7)	-0.336(2)	0.0484(3)	5.5(2)
C18	0.0719(7)	-0.171(2)	0.0419(3)	5.2(2)
C15	0.0232(8)	-0.565(2)	0.0691(2)	5.3(2)
C11	-0.4166(6)	0.084(2)	0.1286(2)	4.8(2)
C16	0.1451(8)	-0.530(2)	0.0724(3)	6.0(2)
C20	0.2967(8)	-0.299(2)	0.0264(4)	7.9(3)
C21	0.3839(8)	-0.493(3)	0.0259(3)	8.3(3)
O43	0.1730(4)	1.0000(9)	0.2334(2)	4.2(1)
O42	0.3494(4)	1.1505(9)	0.2771(2)	4.3(1)
N41	0.2522(4)	0.567(1)	0.2421(2)	3.3(1)
C42	0.2849(5)	0.988(1)	0.2570(2)	3.0(1)
C43	0.4629(5)	0.722(1)	0.2348(2)	4.2(1)
C41	0.3488(5)	0.747(1)	0.2625(2)	3.0(1)
C44	0.3903(6)	0.583(2)	0.1861(2)	5.0(2)
C45	0.2646(7)	0.546(2)	0.1916(2)	4.6(2)
N31	0.2058(4)	1.294(1)	0.3985(2)	3.7(1)
O33	0.1005(4)	0.8816(9)	0.3715(2)	4.7(1)
O32	0.2939(5)	0.7067(9)	0.3728(2)	5.1(1)
C32	0.2234(6)	0.882(1)	0.3780(2)	3.3(1)
C31	0.2979(5)	1.098(1)	0.3930(2)	3.2(1)
C34	0.3562(7)	1.285(2)	0.4680(3)	5.7(2)
C35	0.2136(7)	1.337(2)	0.4498(2)	5.5(2)
C33	0.3889(7)	1.074(2)	0.4392(3)	5.3(2)

Atomkoordinaten-Dezimalwerte für BMS-356103P1 (Fortsetzung)

Atom	x	y	z	B (Å²)
O300	-0.0511(7)	0.925(3)	0.4452(3)	24.1(3)
O400	-0.1362(9)	1.234(3)	0.4822(3)	16.6(4)
O100	-0.6697(5)	0.576(1)	0.3940(2)	8.1(2)
O200	-0.2050(6)	0.576(2)	0.4295(2)	11.9(3)

Tabelle der allgemeinen Verschiebungsparameterexpressionen für BMS-35610P1 – U-Werte

Name	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
O5	0.023(1)	0.057(3)	0.040(2)	-0.009(2)	0.006(1)	-0.002(2)
O2	0.025(1)	0.057(3)	0.046(2)	-0.002(2)	0.009(1)	0.004(2)
O4	0.029(2)	0.070(3)	0.041(2)	-0.000(2)	-0.001(2)	-0.009(2)
O3	0.039(2)	0.046(2)	0.053(2)	-0.008(2)	0.003(2)	-0.006(2)
O6	0.029(2)	0.096(4)	0.068(3)	0.002(2)	0.008(2)	-0.025(3)
C7	0.028(2)	0.049(4)	0.040(3)	-0.011(3)	0.000(2)	0.001(3)
C4	0.022(2)	0.056(4)	0.042(3)	-0.000(3)	-0.000(2)	-0.002(3)
C1	0.021(2)	0.049(4)	0.039(3)	-0.004(3)	0.006(2)	0.000(3)
C3	0.024(2)	0.045(3)	0.042(3)	-0.004(3)	-0.000(2)	-0.001(3)
C2	0.019(2)	0.047(3)	0.041(3)	-0.000(2)	0.005(2)	-0.002(3)
C8	0.037(3)	0.053(4)	0.048(3)	-0.013(3)	0.007(2)	-0.009(3)
C5	0.023(2)	0.058(4)	0.037(3)	-0.005(3)	0.001(2)	-0.003(3)
C13	0.079(4)	0.092(5)	0.075(4)	-0.047(4)	0.036(3)	-0.045(4)
C6	0.034(2)	0.099(5)	0.047(3)	-0.008(4)	0.010(2)	-0.004(4)
C14	0.059(3)	0.067(4)	0.062(3)	-0.021(4)	0.013(3)	-0.014(3)
C9	0.048(3)	0.079(5)	0.069(3)	-0.030(3)	0.016(3)	-0.015(4)
C12	0.028(2)	0.079(5)	0.053(3)	-0.006(3)	-0.002(2)	0.010(4)
C10	0.053(3)	0.097(6)	0.064(3)	-0.029(4)	0.001(3)	-0.006(4)
C19	0.059(3)	0.057(5)	0.062(4)	-0.001(4)	0.017(3)	-0.002(4)
C17	0.052(3)	0.091(6)	0.070(4)	-0.011(4)	0.010(3)	-0.007(5)
C18	0.059(3)	0.069(5)	0.074(4)	-0.001(4)	0.020(3)	-0.003(4)
C15	0.090(5)	0.058(5)	0.050(4)	-0.011(5)	0.005(4)	0.001(4)
C11	0.039(3)	0.090(6)	0.050(3)	-0.018(4)	-0.007(3)	0.013(4)
C16	0.061(4)	0.087(6)	0.076(5)	0.007(5)	-0.001(4)	-0.009(5)
C20	0.045(4)	0.121(9)	0.134(7)	-0.010(5)	0.016(4)	-0.012(8)
C21	0.077(5)	0.14(1)	0.101(6)	0.012(7)	0.023(4)	-0.018(7)
O43	0.025(2)	0.053(3)	0.070(3)	0.004(2)	-0.002(2)	0.003(3)
O42	0.046(2)	0.042(3)	0.071(3)	0.000(2)	-0.011(2)	-0.002(2)
N41	0.029(2)	0.051(3)	0.048(2)	-0.008(2)	0.008(2)	-0.000(9)
C42	0.031(2)	0.031(3)	0.050(3)	0.001(2)	0.007(2)	0.003(3)
C43	0.023(2)	0.058(4)	0.079(4)	-0.002(3)	0.012(3)	-0.001(4)
C41	0.029(2)	0.039(9)	0.047(3)	-0.002(3)	0.001(2)	0.002(3)
C44	0.051(3)	0.001(5)	0.062(4)	-0.011(4)	0.020(3)	-0.002(4)
C45	0.056(3)	0.071(5)	0.049(3)	-0.011(4)	0.010(3)	-0.009(4)

Tabelle der allgemeinen Verschiebungsparameterexpressionen für BMS-356103P1 – U-Werte (Fortsetzung)

Name	<u>U(1,1)</u>	<u>U(2,2)</u>	<u>U(3,3)</u>	<u>U(1,2)</u>	<u>U(1,3)</u>	<u>U(2,3)</u>
N31	0.030(2)	0.057(3)	0.051(3)	0.002(2)	-0.006(2)	-0.011(3)
O33	0.040(2)	0.055(3)	0.080(3)	-0.012(2)	-0.004(2)	-0.014(3)
O32	0.062(3)	0.049(3)	0.085(3)	-0.001(3)	0.017(2)	-0.002(3)
C32	0.045(3)	0.036(3)	0.044(3)	0.003(3)	0.004(2)	-0.001(3)
C31	0.032(2)	0.040(3)	0.051(3)	0.003(3)	0.007(2)	-0.004(3)
C34	0.062(4)	0.095(6)	0.054(4)	-0.008(5)	-0.009(3)	-0.009(5)
C35	0.057(3)	0.096(6)	0.058(3)	-0.009(4)	0.018(3)	-0.028(4)
C33	0.053(3)	0.068(5)	0.070(4)	0.006(4)	-0.023(3)	-0.006(4)
O300	0.109(4)	0.33(1)	0.093(4)	-0.097(7)	0.022(4)	-0.033(7)
O400	0.147(7)	0.35(2)	0.131(6)	-0.00(1)	0.029(5)	0.107(8)
O100	0.064(3)	0.112(5)	0.133(4)	0.001(4)	0.029(3)	-0.053(4)
O200	0.065(3)	0.29(1)	0.097(4)	0.027(5)	0.006(3)	-0.088(5)

Die Form des anisotropen Verschiebungsparameters lautet:

$\exp [-2\pi i (h2a2U(1,1) + k2b2U(2,2) + 12c2U(3,3) + 2hkabU(1,2) + 2hlacU(1,3) + 2klbcU(2,3))]$, wobei a, b und c die reziproken Gitterkonstanten sind.

Wasserstoffatome für BMS-356103P1 (nicht verfeinert)

Atom	X	Y	Z	B(A2)
H11	-0.091	-0.037	0.249	3.9*
H61	-0.283	0.082	0.379	5.6*
H62	-0.364	-0.094	0.335	5.6*
HS1	-0.132	-0.012	0.325	4.2*
H41	-0.218	0.492	0.315	4.2*
H31	0.040	0.260	0.300	4.1*
H21	-0.182	0.461	0.230	3.8*
H81	-0.103	-0.247	0.163	4.6*
H121	-0.389	0.294	0.191	5.4*
H111	-0.502	0.185	0.112	5.9*
H101	-0.419	-0.149	0.071	6.2*
H131	-0.280	-0.461	0.069	7.0*
H132	-0.199	-0.569	0.122	7.0*
H191	-0.120	-0.052	0.053	5.8*
H181	0.089	-0.014	0.023	6.1*
H161	0.223	-0.655	0.079	7.0*
H151	0.010	-0.719	0.107	6.3*
H451	0.278	0.375	0.182	5.6*
H452	0.179	0.626	0.171	5.6*
H351	0.184	1.516	0.450	6.5*
H352	0.147	1.221	0.465	6.5*
H311	0.359	1.155	0.367	4.3*
H312	0.112	1.253	0.365	4.7*

Wasserstoffatome für BMS-356103P1 (nicht verfeinert) (Fortsetzung)

Atom	x	y	z	B (Å²)
H431	0.525	0.880	0.237	5.1*
H432	0.524	0.577	0.246	5.1*
H441	0.361	0.859	0.169	5.9*
H442	0.449	0.599	0.164	5.9*
H341	0.417	1.438	0.460	6.8*
H342	0.372	1.258	0.504	6.8*
H331	0.363	0.922	0.457	6.6*
H332	0.492	1.075	0.437	6.6*
H06	-0.500	0.178	0.312	6.1*
H201	0.271	-0.237	-0.010	8.7*
H202	0.388	-0.154	0.044	8.7*
H03	0.021	0.674	0.323	4.7*
H411	0.379	0.716	0.299	4.2*
H412	0.273	0.421	0.258	4.3*
H002	-0.441	0.458	0.371	8.9*
H004	-0.145	0.721	0.437	13.0*
H001	-0.544	0.638	0.389	8.9*
H411	0.379	0.716	0.299	4.2*
H311	0.359	1.155	0.367	4.3*
H02	0.060	0.225	0.218	4.3*
H04	-0.130	0.458	0.387	4.6*
H211	0.477	-0.450	0.013	9.9*
H210	0.412	-0.559	0.061	9.9*
H213	0.335	-0.631	0.005	9.3*
H003	-0.294	0.634	0.416	13.0*
H006	-0.066	1.109	0.451	14.0*
H005	0.001	0.922	0.420	14.0*
H008	-0.068	1.311	0.507	17.3*
H007	-0.166	1.363	0.460	17.3*

Die mit Stern bezeichneten Atome wurden nicht verfeinert.

Die anisotrop verfeinerten Atome sind in Form des äquivalenten anisotropen Verschiebungsparametern angegeben, der definiert ist als:

$$(4/3) [a2 \cdot B(1,1) + b2 \cdot B(2,2) + c2 \cdot B(3,3) + ab(\cos \gamma) \cdot B(1,2) + ac(\cos \beta) \cdot B(1,3) + bc(\cos \alpha) \cdot B(2,3)]$$

Tabelle 4

Atomkoordinaten-Dezimalwerte für den in Beispiel 6 beschriebenen 1:1-Komplex aus L-Prolin und Verbindung

3

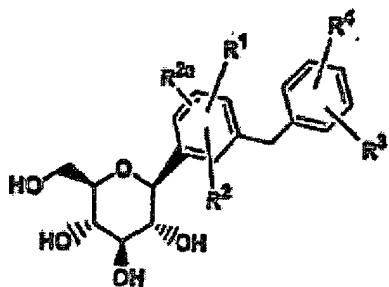
Atomkoordinaten-Dezimalwerte für BMS-356103P3

Atom	X	Y	Z	U11*10e2	U22*10e2	U33*10e2	U12*10e2	U13*10e2	U23*10e2
O2	0.1436(14)	0.6331(7)	0.1498(2)	130(11)	136(9)	215(10)	26(9)	-34(8)	-15(8)
O3	-0.1153(17)	0.6081(16)	0.2052(2)	153(15)	666(35)	222(13)	171(20)	-39(9)	-231(18)
O4	0.0896(16)	0.4381(21)	0.2547(2)	178(19)	1164(60)	99(10)	286(27)	-1(8)	-119(19)
O5	0.4018(12)	0.3352(6)	0.1861(1)	158(11)	140(8)	65(6)	0(7)	22(6)	31(6)
O6	0.2656(21)	0.1329(13)	0.2290(2)	247(18)	483(25)	197(12)	-103(20)	19(12)	213(15)
C1	0.3939(18)	0.4551(9)	0.1674(2)	104(16)	138(12)	92(10)	2(12)	-11(10)	-12(9)
C2	0.1595(18)	0.5212(10)	0.1698(2)	75(15)	160(14)	122(12)	7(12)	-22(9)	-17(11)
C3	0.1116(22)	0.5506(18)	0.2028(3)	126(20)	436(32)	126(16)	170(22)	-69(13)	-171(19)
C4	0.1298(23)	0.4287(24)	0.2224(2)	87(19)	636(47)	46(11)	59(24)	26(10)	-51(19)
C5	0.3702(24)	0.3674(13)	0.2189(2)	150(20)	311(22)	57(10)	17(18)	28(10)	24(12)
C6	0.4326(28)	0.2345(19)	0.2360(3)	217(25)	399(30)	118(13)	-88(27)	-11(14)	76(18)
C7	0.4539(19)	0.4164(8)	0.1339(2)	106(14)	72(9)	81(10)	20(10)	0(11)	-3(9)
C8	0.6364(18)	0.4776(9)	0.1195(2)	97(14)	126(11)	98(11)	48(11)	20(10)	43(9)
C9	0.5949(22)	0.4470(11)	0.0889(2)	120(17)	150(14)	125(14)	66(14)	27(13)	46(11)
C10	0.5596(25)	0.3488(19)	0.0736(2)	188(21)	203(17)	47(10)	100(16)	52(13)	40(12)
C11	0.3960(26)	0.2875(11)	0.0882(2)	216(24)	163(14)	86(13)	47(17)	-24(13)	-31(10)
C12	0.3301(19)	0.3179(10)	0.1191(2)	132(15)	134(12)	98(12)	6(13)	0(11)	18(10)
C13	0.8967(22)	0.5142(12)	0.0740(2)	152(20)	210(17)	168(13)	95(16)	61(13)	101(13)
C14	0.8456(20)	0.6513(10)	0.0397(2)	114(16)	158(13)	81(9)	43(14)	26(10)	36(10)
C15	0.6446(24)	0.7243(12)	0.0634(2)	137(19)	178(17)	137(13)	43(16)	9(12)	59(12)
C16	0.6132(21)	0.6509(11)	0.0524(2)	115(17)	155(15)	137(13)	39(14)	-20(13)	2(12)
C17	0.7781(28)	0.9048(12)	0.0332(2)	169(21)	167(16)	144(14)	-15(17)	-33(14)	22(13)
C18	0.9626(26)	0.8305(13)	0.0260(3)	141(22)	139(15)	191(17)	7(16)	5(14)	20(14)
C19	0.9997(23)	0.7087(12)	0.0405(3)	149(19)	167(17)	168(15)	-1(15)	16(15)	34(13)
C20	0.7286(37)	1.0466(12)	0.0186(3)	334(33)	93(15)	350(26)	-61(20)	-94(24)	57(16)
O7	0.5116(23)	0.7913(12)	0.1571(4)	201(19)	142(13)	607(31)	-71(13)	-66(18)	18(16)
O8	0.3530(22)	0.9532(13)	0.1847(3)	117(16)	239(16)	435(23)	-24(14)	-79(14)	33(15)
N21	0.9396(20)	0.6845(10)	0.1581(4)	105(16)	139(13)	469(30)	35(12)	-90(16)	-41(16)
C22	0.7565(21)	0.9683(10)	0.1744(2)	116(18)	138(14)	191(15)	-39(14)	-62(13)	53(12)
C23	0.7666(23)	1.0971(10)	0.1572(2)	167(20)	131(13)	181(15)	1(13)	-53(13)	23(12)
C24	0.7989(26)	1.0509(13)	0.1240(3)	205(22)	178(16)	190(16)	17(17)	-42(15)	-3(13)
C25	0.9691(29)	0.9386(17)	0.1249(4)	250(28)	264(23)	236(21)	89(23)	-74(20)	-54(20)
C26	0.5235(36)	0.6940(19)	0.1718(5)	153(31)	162(23)	368(30)	-39(23)	-133(24)	102(21)
C27	0.9289(38)	1.1279(13)	0.0195(4)	360(39)	124(17)	372(30)	14(23)	105(26)	12(17)

Atom	X	Y	Z	U11*10e2
H202	0.2877(0)	0.6900(0)	0.1535(0)	9.78(0)
H203	-0.1655(0)	0.6145(0)	0.2274(0)	18.59(0)
H204	-0.0347(0)	0.5093(0)	0.2585(0)	25.31(0)
H206	0.3278(0)	0.0727(0)	0.2122(0)	17.32(0)
H211	0.5248(0)	0.5259(0)	0.1757(0)	6.86(0)
H221	0.0255(0)	0.4482(0)	0.1626(0)	7.28(0)
H311	0.2412(0)	0.6192(0)	0.2116(0)	12.91(0)
H411	0.0004(0)	0.3584(0)	0.2134(0)	14.84(0)
H511	0.4986(0)	0.4373(0)	0.2258(0)	10.36(0)
H611	0.4426(0)	0.2519(0)	0.2601(0)	13.44(0)
H622	0.6037(0)	0.2036(0)	0.2272(0)	13.44(0)
H811	0.7419(0)	0.5536(0)	0.1318(0)	6.67(0)
H1011	0.5942(0)	0.3256(0)	0.0497(0)	9.05(0)
H1111	0.2868(0)	0.2135(0)	0.0754(0)	9.82(0)
H1211	0.1916(0)	0.2629(0)	0.1314(0)	7.50(0)
H1311	1.0323(0)	0.5262(0)	0.0918(0)	9.92(0)
H1322	0.9629(0)	0.4487(0)	0.0559(0)	9.92(0)
H1511	0.5051(0)	0.6809(0)	0.0803(0)	9.63(0)
H1611	0.4546(0)	0.9050(0)	0.0576(0)	8.68(0)
H1612	1.0815(0)	0.8639(0)	0.0078(0)	10.98(0)
H1911	1.1591(0)	0.6529(0)	0.0354(0)	9.96(0)
H2011	0.6783(0)	1.0354(0)	-0.0058(0)	14.60(0)
H2022	0.5853(0)	1.0950(0)	0.0306(0)	14.60(0)
H2111	1.0919(0)	0.8918(0)	0.1702(0)	12.10(0)
H2211	0.7849(0)	0.9804(0)	0.1986(0)	9.04(0)
H2311	0.6013(0)	1.1526(0)	0.1599(0)	9.69(0)
H2322	0.9053(0)	1.1599(0)	0.1652(0)	9.69(0)
H2411	0.6331(0)	1.0181(0)	0.1140(0)	10.91(0)
H2422	0.8670(0)	1.1319(0)	0.1098(0)	10.91(0)
H2511	1.1440(0)	0.9723(0)	0.1206(0)	14.31(0)
H2522	0.9248(0)	0.8621(0)	0.1078(0)	14.31(0)
H2611	0.9036(0)	1.2243(0)	0.0106(0)	14.36(0)
H2612	0.9816(0)	1.1383(0)	0.0448(0)	14.36(0)
H2613	1.0745(0)	1.0786(0)	0.0083(0)	14.36(0)
H2614	0.8930(0)	0.7875(0)	0.1582(0)	12.10(0)

Patentansprüche

1. Kristalline Komplexe aus entweder (D)- oder (L)-Enantiomeren natürlicher Aminosäuren und Verbindungen der Formel I



wobei

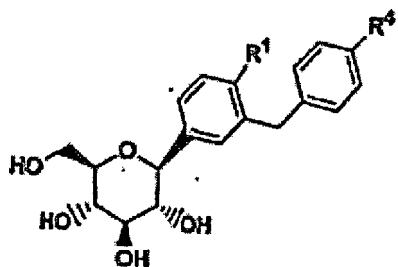
R¹, R² und R^{2a} unabhängig voneinander Wasserstoff, OH, OR⁵, Alkyl, -OCHF₂, -OCF₃, -SR^{5a} oder Halogen sind; R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, OH, OR^{5b}, Alkyl, Cycloalkyl, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, Halogen, -CONR⁶R^{6a}, -CO₂R^{5c}, -CO₂H, -COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -CH(OR^{5d})R^{6d}, -CN, NHCOR^{5e}, NSO₂R^{5f}; NHSO₂-Aryl, -SR^{5g}, -SOR^{5h}, -SO₂R⁵ⁱ oder ein fünf-, sechs- oder siebengliedriger Heterocyclus, welcher 1 bis 4 Heteroatome, die N, O, S, SO und/oder SO₂ sind, im Ring enthalten kann, sind, oder R³ und R⁴ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind einen kondensierten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus bilden, welcher 1 bis 4 Heteroatome im Ring enthalten kann, die IV, O, S, SO und/oder SO₂ sind;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h} und R⁵ⁱ unabhängig voneinander Alkyl sind;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} und R^{6d} unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Alkylaryl oder Cycloalkyl sind, oder R⁶ und R^{6a} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen kondensierten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Heterocyclus bilden, welcher 1 bis 4 Heteroatome im Ring enthalten kann, die N, O, S, SO und/oder SO₂ sind.

2. Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren und Verbindungen wie in Anspruch 1 definiert, wobei R¹ Wasserstoff, Alkoxy, Halogen oder Niederalkyl ist und R⁴ Niederalkyl, OR^{5b}, -OCHF₂, -SR^{5g}, -SOR^{5h} oder -SO₂R⁵ⁱ ist.

3. Kristalline 1:1- oder 2:1-Komplexe aus L-Phenylalanin oder L-Prolin oder D-Phenylalanin und Verbindungen wie in Anspruch 1 definiert, welche die Struktur

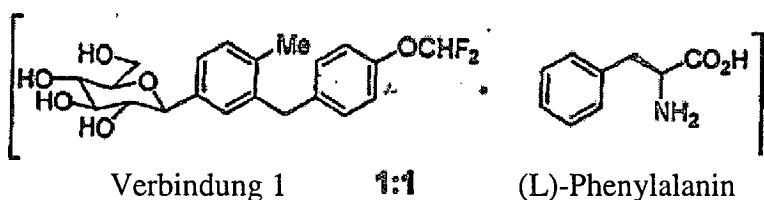


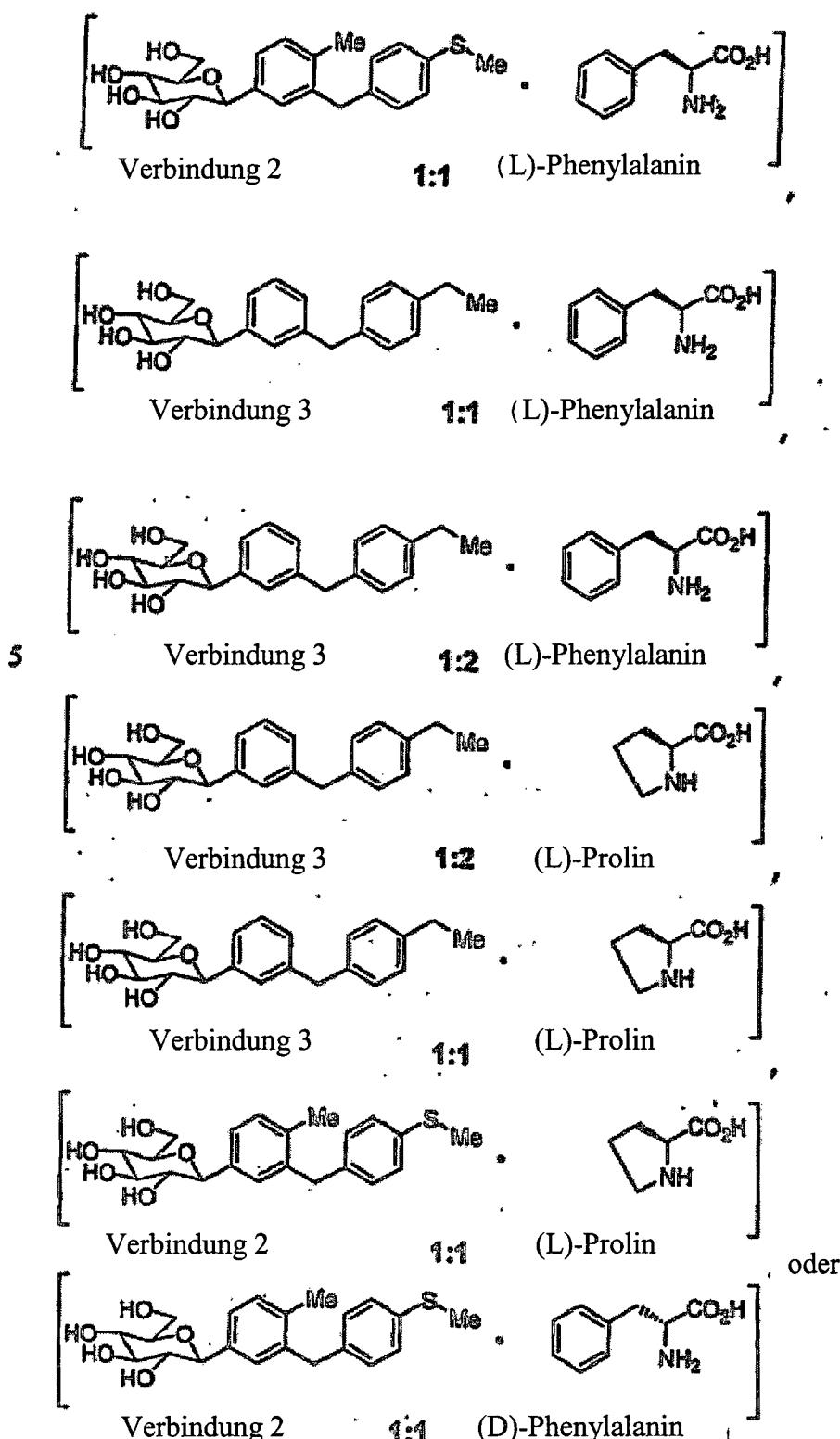
aufweisen,

wobei R¹ Wasserstoff, Alkoxy, Halogen oder Niederalkyl ist und R⁴ Niederalkyl, OR^{5b}, -OCHF₂, -SR^{5g}, -SOR^{5h} oder -SO₂R⁵ⁱ ist.

4. Kristalline 1:1- oder 2:1-Komplexe aus L-Phenylalanin oder L-Prolin oder D-Phenylalanin und Verbindungen wie in Anspruch 2 definiert, wobei R¹ Wasserstoff oder Methyl ist und R⁴ -C₂H₅, -OCHF₂ oder -SMe ist.

5. Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren und Verbindungen wie in Anspruch 2 definiert mit der Struktur





6. Arzneimittel, umfassend einen Komplex gemäß Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger dafür.

7. Pharmazeutische Kombination, umfassend einen Komplex aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren und einer Verbindung wie in Anspruch 1 definiert und ein Antidiabetikum, welches von einem SGLT2-Inhibitor verschieden ist, ein Mittel zur Behandlung von Diabeteskomplikationen, ein Mittel gegen Fettsucht, ein Mittel gegen Bluthochdruck, ein Antithrombozytenmittel, ein Mittel gegen Atherosklerose und/oder ein Blutfett senkendes Mittel.

8. Pharmazeutische Kombination gemäß Anspruch 7, umfassend die Verbindung, welche entweder mit dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren komplexiert ist, und ein Antidiabetikum.

9. Kombination gemäß Anspruch 8, wobei das Antidiabetikum eines, zwei, drei oder mehrere ist aus einem Biguanid, einem Sulfonylharnstoff, einem Glucosidaseinhibitor, einem PPAR- γ -Agonisten, einem PPAR- α/γ -Doppelagonisten, einem aP2-Inhibitor, einem DP4-Inhibitor, einem Insulinsensibilisator, einem Glucagon ähnlichen Peptid-1 (GLP-1), Insulin, einem Meglitinid, einem PTP1B-Inhibitor, einem Glycogenphosphorylaseinhibitor und/oder einem Glucose-6-phosphataseinhibitor.

10. Kombination gemäß Anspruch 9, wobei das Antidiabetikum eines, zwei, drei oder mehrere ist aus Metformin, Glyburid, Glimepirid, Glipyrid, Glipizid, Chlorpropamid, Gliclazid, Acarbose, Miglitol, Pioglitazon, Troglitazon, Rosiglitazon, Insulin, G1-262570, Isaglitazon, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, Repaglinid, Nateglinid, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902 und/oder NVP-DPP728A ist.

11. Kombination gemäß Anspruch 8, wobei die Komplexe aus entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren und einer Verbindung in einem Gewichtsverhältnis zum Antidiabetikum im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 300:1 vorhanden sind.

12. Kombination gemäß Anspruch 7, wobei das Mittel gegen Fettsucht ein Beta-3-Rezeptoragonist, ein Lipaseinhibitor, ein Serotonin-(und Dopamin-)Wiederaufnahmehemmer, eine Schilddrüsenrezeptor-Betaverbindung und/oder ein Appetitzügler ist.

13. Kombination gemäß Anspruch 12, wobei das Mittel gegen Fettsucht Orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, Sibutramin, Topiram, Axokin, Dexamphetamine, Phentermin, Phenylpropanolamin und/oder Mazindol ist.

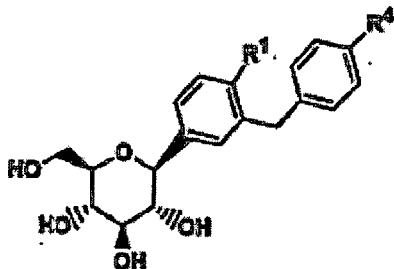
14. Kombination gemäß Anspruch 7, wobei das Blutfett senkende Mittel ein MTP-Inhibitor, ein HMG-CoA-Reduktaseinhibitor, ein Squalensynthetaseinhibitor, ein Derivat einer faserigen Säure, ein Regulator der LDL-Rezeptoraktivität, ein Lipoxygenaseinhibitor oder ein ACAT-Inhibitor ist.

15. Kombination gemäß Anspruch 14, wobei das Blutfett senkende Mittel Pravastatin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Nisvastatin, Visastatin, Atavastatin, Rosuvastatin, Fenofibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Avasimib, TS-962, MD-700 und/oder LY295427 ist.

16. Kombination gemäß Anspruch 14, wobei die Komplexe in einem Gewichtsverhältnis zu dem Blutfett senkenden Mittel im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 300:1 vorhanden sind.

17. Verwendung eines natürlichen Aminosäurekomplexes gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Verzögerung des Fortschreitens oder Ausbruchs von Diabetes, diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, verzögerte Wundheilung, Insulinresistenz, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, erhöhten Blutwerten von Fettsäuren oder Glycerin, Hyperlipidämie, Fettsucht, Hypertriglyceridämie, Syndrom X, diabetischen Komplikationen, Atherosklerose oder Bluthochdruck, oder zur Erhöhung der Lipoproteinwerte mit hoher Dichte.

18. Verwendung gemäß Anspruch 17, wobei Verbindungen der Struktur



hergestellt, isoliert, formuliert werden und/oder als kristalliner Komplex mit entweder dem (D)- oder (L)-Enantiomer natürlicher Aminosäuren zu verabreichen sind.

19. Verwendung eines Komplexes gemäß Anspruch 1 allein oder in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum, einem Mittel zur Behandlung von Diabeteskomplikationen, einem Mittel gegen Fettsucht, einem Mittel gegen Bluthochdruck, einem Antithrombozytenmittel, einem Mittel gegen Atherosklerose und/oder ei-

DE 602 09 343 T2 2006.10.26

nem Blutfett senkenden Mittel zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Diabetes Typ II.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen