



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 61 133 A1** 2005.07.21

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 61 133.9**

(22) Anmeldetag: **22.12.2003**

(43) Offenlegungstag: **21.07.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07H 15/203**

C07H 15/26, A61K 31/7012, A61P 3/08

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE**

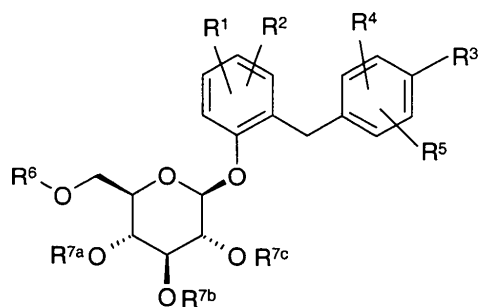
(72) Erfinder:

**Himmelsbach, Frank, Dr., 88441 Mittelbiberach,
DE; Eickelmann, Peter, Dr., 88441 Mittelbiberach,
DE; Barsoumian, Edward Leon, Dr., Toyonaka,
Osaka, JP**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Glucopyranosyloxy-substituierte Aromaten, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Glucopyranosyloxy-substituierte Aromaten der allgemeinen Formel,



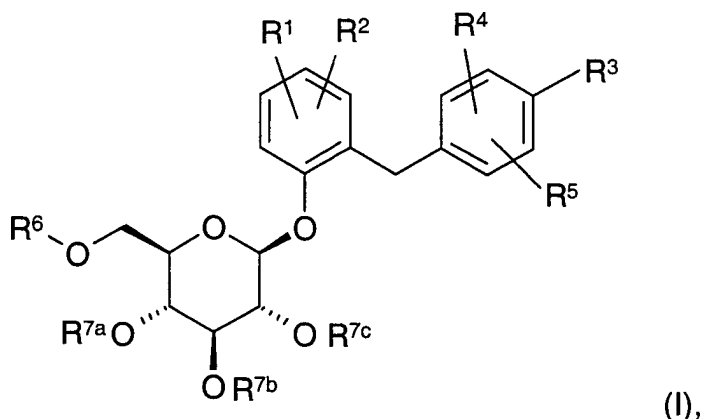
(I),

in der

R¹ bis R⁶ sowie R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf den natriumabhängigen Glucose-Cotransporter SGLT2, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes, und deren Herstellung.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Glucopyranosyloxy-substituierte Aromaten der allgemeinen Formel I



wobei die Reste R^1 bis R^6 und R^{7a} , R^{7b} und R^{7c} nachfolgend definiert sind, einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze. Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel I sowie die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen. Darüber hinaus sind Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels sowie einer erfindungsgemäßen Verbindung Gegenstand dieser Erfindung.

[0002] In der Literatur werden Verbindungen, die eine Hemmwirkung auf den natriumabhängigen Glucose-Cotransporter SGLT2 besitzen, zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Diabetes vorgeschlagen.

Stand der Technik

[0003] Aus den internationalen Offenlegungsschriften WO 01/68660, WO 01/74834, WO 02/28872, WO 02/44192, WO 02/64606, WO 03/11880 sowie WO 03/80635 sind Glucopyranosyloxy-substituierte Aromaten sowie deren Herstellung und deren mögliche Aktivität als SGLT2-Inhibitoren bekannt.

Aufgabenstellung**Aufgabe der Erfindung**

[0004] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Glucopyranosyloxy-substituierte Aromaten aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine Aktivität bezüglich des natriumabhängigen Glucose-Cotransporters SGLT2 besitzen. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht im Aufzeigen von Glucopyranosyloxy-substituierten Aromaten, die in vitro und/oder in vivo im Vergleich mit bekannten, strukturähnlichen Verbindungen eine erhöhte Hemmwirkung bezüglich natriumabhängigen Glucose-Cotransporters SGLT2 besitzen und/oder verbesserte pharmakologische oder pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen.

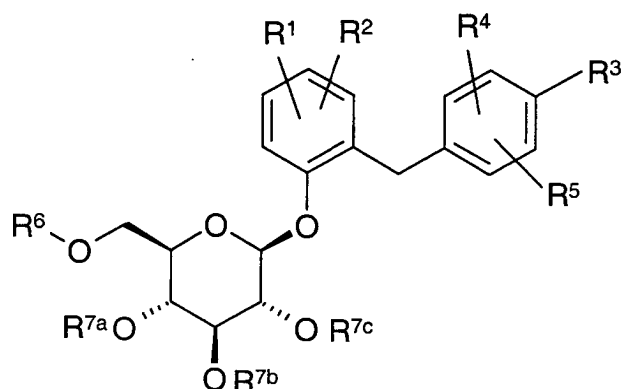
[0005] Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, insbesondere von Diabetes geeignet sind.

[0006] Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen bereit zu stellen.

[0007] Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

[0008] Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Glucopyranosyloxy-substituierte Aromaten der allgemeinen Formel I



(I),

in denen

R¹ C₂₋₆-Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyloxy oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyloxy bedeutet, oder, falls R³

ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂₋₆-Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyloxy und Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyloxy,

dann kann R¹ zusätzlich auch Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, C₁₋₄-Alkyl, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methylgruppe, eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethylgruppe, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methoxygruppe, eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethoxygruppe, eine durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, eine durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte C₂₋₄-Alkoxygruppe, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkoxy, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxy, Hydroxy, Amino oder Cyano bedeuten, und

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl bedeutet, und

R³ C₂₋₆-Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyloxy oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyloxy, oder,

falls R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂₋₆-Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyloxy und Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyloxy,

dann kann R³ zusätzlich auch Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkylidenmethyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₃₋₆-Cycloalkyl-oxy, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxy, Aryl, Aryl-C₁₋₃-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl, Aryloxy, Aryl-C₁₋₃-alkyl-oxy, eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe, eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C₂₋₄-Alkyl- oder C₂₋₄-Alkoxygruppe, eine durch eine Cyangruppe substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, eine durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiertes C₁₋₄-Alkylgruppe, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, (C₁₋₄-Alkyl)carbonylamino-, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Aryl-C₁₋₃-alkylsulfonylamino, C₁₋₄-Alkylsulfanyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonyl- bedeuten,

R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl- oder Methoxy bedeuten, und

R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} unabhängig voneinander eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, (C₁₋₁₈-Alkyl)carbonyl, (C₁₋₁₈-Alkyl)oxycarbonyl, Arylcarbonyl und Aryl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl besitzen,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor, Chlor, Brom, Iod, C₁₋₃-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, C₁₋₃-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Cyan bedeutet,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe zu verstehen ist,

oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h wie vorstehend definiert ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf den natriumabhängigen Glucose-Cotransporter SGLT2.

[0010] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren.

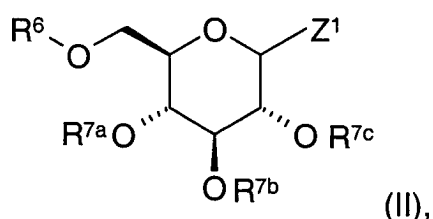
[0011] Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein erfindungsgemäßes physiologisch verträgliches Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

[0012] Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen geeignet ist

[0013] Ferner ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels Gegenstand dieser Erfindung, dadurch gekennzeichnet, dass auf nicht-chemischem Wege eine erfindungsgemäße Verbindung in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

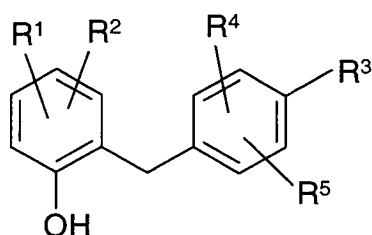
[0014] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^6 , R^{7a} , R^{7b} und R^{7c} wie zuvor definiert ist, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^6 sowie R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} wie zuvor definiert sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, und Z^1 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 bis R^5 die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^6 , R^{7a} , R^{7b} und R^{7c} Wasserstoff bedeuten,

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^6 sowie R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} wie zuvor definiert sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, hydrolysiert wird, und

nach Durchführung des Schrittes b) gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^6 ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, und/oder

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische

Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt wird.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0015] Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere R^1 bis R^6 sowie R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

[0016] Erfindungsgemäße Verbindungen gemäß einer ersten Ausführungsform dieser Erfindung können beschrieben werden durch die allgemeine Formel I, in der

R^1 C_{2-6} -Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuran-yl- C_{1-3} -alkyloxy oder Tetrahydropyran-yl- C_{1-3} -alkyloxy bedeutet und die übrigen Reste R^2 bis R^6 sowie R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} wie zuvor definiert sind, einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

[0017] Gemäß dieser Ausführungsform bevorzugte Bedeutungen des Rests R^1 sind Ethinyl, 2-Propin-1-yl, 2-Butin-1-yl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuran-ylmethoxy und Tetrahydropyran-ylmethoxy. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen sind hierbei Ethinyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy und Tetrahydropyran-4-yloxy, insbesondere Ethinyl.

[0018] Gemäß dieser Ausführungsform bevorzugte Bedeutungen des Rests R^3 sind Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, 2-Cyan-2-propyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Methylsulfanyl, 2-Methyl-1-propen-1-yl, Cyclopropylidenmethyl-, Ethinyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuran-ylmethoxy, Tetrahydropyran-ylmethoxy, Phenyl-, Fluorphenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl oder Thiadiazolyl. Besonders bevorzugte Bedeutungen sind hierbei Ethinyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, insbesondere Ethinyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy und Methoxy.

[0019] Gemäß dieser ersten Ausführungsform bevorzugte Bedeutungen des Rests R^4 sind Wasserstoff und Fluor, insbesondere Wasserstoff.

[0020] Erfindungsgemäße Verbindungen gemäß einer zweiten Ausführungsform dieser Erfindung können beschrieben werden durch die allgemeine Formel I, in der

R^1 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, C_{1-4} -Alkyl, durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl, durch 1 bis 5 Fluoratome substituiertes Ethyl, durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methoxy, durch 1 bis 5 Fluoratome substituiertes Ethoxy, durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiertes C_{1-4} -Alkyl, durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiertes C_{2-4} -Alkoxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{3-6} -Cycloalkoxy, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkoxy, Hydroxy, Amino oder Cyano bedeutet, sowie ferner auch C_{2-6} -Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuran-yl- C_{1-3} -alkyloxy oder Tetrahydropyran-yl- C_{1-3} -alkyloxy bedeuten kann, und

R^3 ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus C_{2-6} -Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuran-yl- C_{1-3} -alkyloxy und Tetrahydropyran-yl- C_{1-3} -alkyloxy, und die übrigen Reste, insbesondere R^2 und R^4 bis R^6 sowie R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} die zuvor angegebenen Bedeutungen besitzen, einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

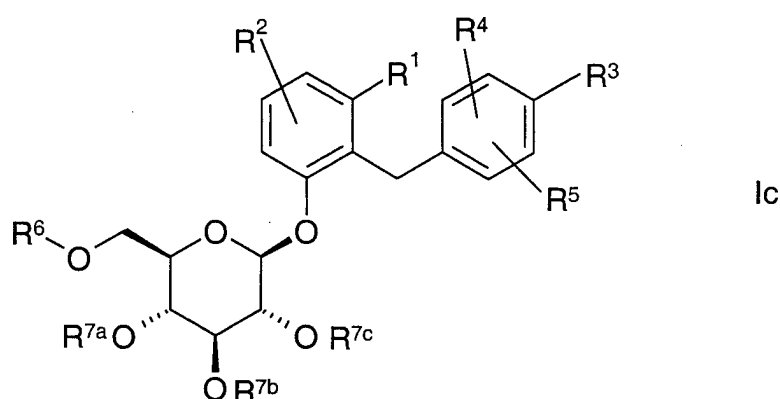
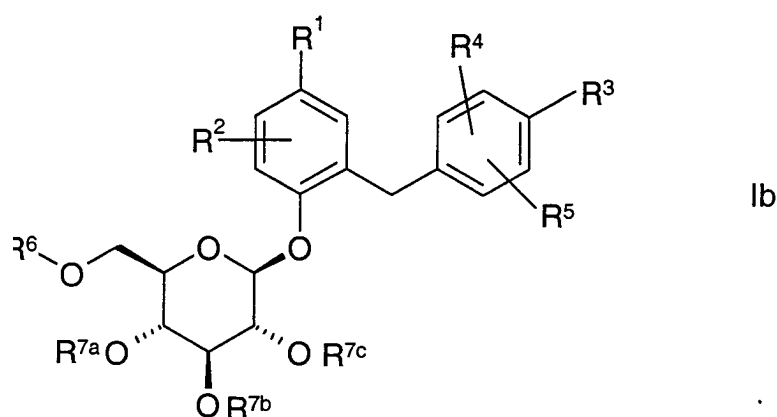
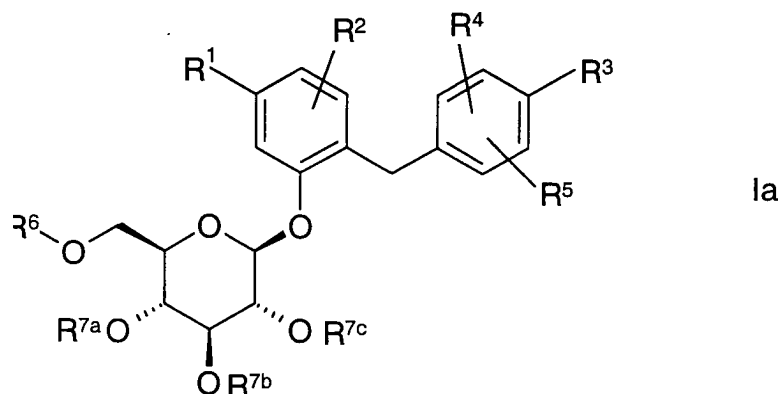
[0021] Gemäß dieser Ausführungsform bevorzugte Bedeutungen des Rests R^1 sind Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Cyano, besonders bevorzugt Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Cyano, ganz besonders bevorzugt Wasserstoff.

[0022] Gemäß dieser Ausführungsform bevorzugte Bedeutungen des Rests R^3 sind Ethinyl und Tetrahydrofuran-3-yloxy.

[0023] Gemäß dieser zweiten Ausführungsform bevorzugte Bedeutungen des Rests R^4 sind Wasserstoff und Fluor, insbesondere Wasserstoff.

[0024] Nachfolgende Ausführungen beziehen sich auf die Verbindungen der Formel I, insbesondere auf die zuvor angeführte erste und zweite Ausführungsform.

[0025] Bevorzugte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, insbesondere gemäß der ersten und zweiten Ausführungsform, lassen sich durch folgende Formeln (Ia), (Ib) und (Ic) beschreiben:



[0026] Gemäß einer Variante der zuvor angeführten Ausführungsformen sind diejenigen Verbindungen auch bevorzugt, in denen die Phenylgruppe, die den Substituenten R³ trägt, mindestens einen weiteren, von Wasserstoff verschiedenen Substituenten R⁴ und/oder R⁵ aufweist. Nach dieser Varianten sind diejenigen Verbindungen besonders bevorzugt, die einen Substituenten R⁴ in der Bedeutung Fluor aufweisen.

[0027] Der Phenylrest, der den Substituenten R³ trägt, ist vorzugsweise maximal einfach fluoriert.

[0028] Bevorzugte Bedeutungen des Rests R⁵ sind Wasserstoff und Fluor, insbesondere Wasserstoff.

[0029] Erfindungsgemäß bevorzugte Bedeutungen des Rests R² sind Wasserstoff, Fluor und Methyl, insbesondere Wasserstoff und Methyl.

[0030] Der Rest R⁶ bedeutet erfindungsgemäß vorzugsweise Wasserstoff, (C₁₋₈-Alkyl)oxycarbonyl- oder C₁₋₈-Alkylcarbonyl-, insbesondere Wasserstoff oder (C₁₋₆-Alkyl)oxycarbonyl, besonders bevorzugt Wasserstoff, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, ganz besonders bevorzugt Wasserstoff oder Methoxycarbonyl.

[0031] Die Substituenten R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise Wasserstoff, (C₁₋₈-Alkyl)oxycarbonyl-, (C₁₋₁₈-Alkyl)carbonyl, Benzoyl, insbesondere Wasserstoff oder (C₁₋₆-Alkyl)oxycarbonyl-,

(C₁₋₈-Alkyl)carbonyl, besonders bevorzugt Wasserstoff, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylcarbonyl oder Ethylcarbonyl. Ganz besonders bevorzugt bedeuten R^{7a}, R^{7b} und R^{7c} Wasserstoff.

[0032] Die Verbindungen der Formel I, in denen R⁶, R^{7a}, R^{7b} und R^{7c} eine erfindungsgemäße, von Wasserstoff verschiedene Bedeutung aufweisen, beispielsweise C₁₋₈-Alkylcarbonyl, eignen sich bevorzugt als Zwischenprodukte bei der Synthese von Verbindungen der Formel I in denen R^{7a}, R^{7b} und R^{7c} Wasserstoff bedeuten.

[0033] Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ausgewählt aus der Gruppe

- (a) 1-(β-D-Glucopyranosyloxy)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-benzol,
- (b) 1-(β-D-Glucopyranosyloxy)-2-(4-ethinylbenzyl)-benzol,

sowie deren Derivate, in denen R⁶ eine erfindungsgemäße, von Wasserstoff verschiedene Bedeutung aufweist, insbesondere R⁶ Ethoxycarbonyl oder Methoxycarbonyl bedeutet, einschließlich deren Stereoisomere und deren Gemische.

[0034] Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

[0035] Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

[0036] Die Bezeichnung C_{1-n}-Alkyl, wobei n einen Wert von 1 bis 18 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

[0037] Der Begriff C_{2-n}-Alkynyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C≡C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

[0038] Der Begriff C_{1-n}-Alkoxy bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

[0039] Der Begriff C_{1-n}-Alkylcarbonyl bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

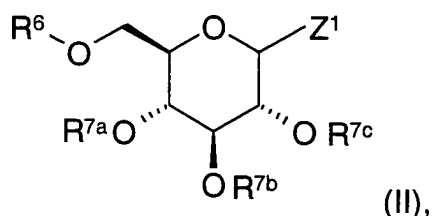
[0040] Der Begriff C_{3-n}-Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbornyl, Norcaryl, Adamantyl, etc.. Vorzugsweise umfasst der Begriff C₃₋₇-Cycloalkyl gesättigte monocyclische Gruppen.

[0041] Der Begriff C_{3-n}-Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n}-Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n}-Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0042] Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer Phenylgruppe eine Bindung eines Substituenten zur Mitte des Phenylrings hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position des Phenylrings gebunden sein kann.

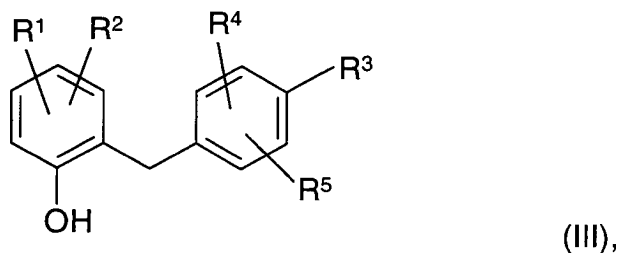
[0043] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

- a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} wie eingangs erwähnt definiert sind, jedoch kein Wasserstoffatom darstellen:
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^6 sowie R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} wie eingangs erwähnt definiert sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, und Z^1 eine Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Halogenatom, z.B. ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Acyloxygruppe, z.B. eine Acetyloxy- oder Trichloracetimidoyloxy-Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 bis R^5 erwähnten Bedeutungen besitzen.

[0044] Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Methylenechlorid, Chloroform, Acetonitril, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Cesiumcarbonat, Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat, oder einer Silberverbindung wie Silber(I)oxid, Silber(I)carbonat oder Silber(I)trifluoracetat oder eines Katalysators wie beispielsweise Bortrifluorid-Etherat bei Temperaturen zwischen -60°C und 120°C . Die Umsetzung kann auch beispielsweise in einem Phasentransfersystem wie Natronlauge/Methylenechlorid/Benzyl-triethylammonium-bromid durchgeführt werden, wobei andere Schutzgruppen, wie die Trimethylsilyl-Gruppe an einer Ethinylgruppe, mit abgespalten werden können.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^6 , R^{7a} , R^{7b} und R^{7c} Wasserstoff darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

R^6 , R^{7a} , R^{7b} und R^{7c} wie eingangs erwähnt definiert sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, mit Wasser oder einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol.

[0045] Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in Wasser, einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol oder einem wässrigen Lösemittelgemisch wie Methanol/Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriummethylat bei Temperaturen zwischen -20°C und 60°C . Bei dieser Umsetzung können andere Schutzgruppen, wie die Trimethylsilyl-Gruppe an einer Ethinylgruppe, mit abgespalten werden.

[0046] Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^6 ein Wasserstoffatom darstellt, so kann diese mittels Acylierung, beispielsweise mittels Acylierung in Gegenwart einer Base wie Pyridin, Collidin, Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin, in eine Verbindung übergeführt werden, in der R^6 eine (C_{1-18} -Alkyl)carbonylgruppe, eine (C_{1-18} -Alkyl)oxycarbonylgruppe, eine Arylcarbonylgruppe oder eine Aryl-(C_{1-3} -alkyl)-carbonylgruppe darstellt. Als Acylierungsmittel kommen insbesondere die entsprechenden aktivierten Acylderivate wie Säurechloride oder Anhydride in Betracht.

[0047] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Ethinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

[0048] Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine Ethinylgruppe die Trimethylsilyl-gruppe in Betracht.

[0049] Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe in Betracht.

[0050] Als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

[0051] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

[0052] Die Abspaltung eines Trimethylsilylrestes erfolgt beispielsweise in Wasser einem wässrigen Lösemitelgemisch oder einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriummethylat.

[0053] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch vorteilhaft hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

[0054] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

[0055] Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

[0056] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

[0057] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

[0058] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

[0059] Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die

pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

[0060] Weiterhin können die erhaltenen Verbindungen in Gemische, beispielsweise in 1:1 oder 1:2 Gemische mit Aminosäuren, insbesondere mit alpha-Aminosäuren wie Prolin oder Phenylalanin, übergeführt werden, die besonders günstige Eigenschaften wie hohe Kristallinität aufweisen können.

[0061] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VI), gegebenenfalls unter zusätzlicher Einführung von Schutzresten, erhalten werden.

[0062] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren, insbesondere den in den WO 01/68660, WO 01/74834, WO 02/28872, WO 02/44192, WO 02/64606, WO 03/11880 sowie WO 03/80635 beschriebenen Verfahren, kombiniert werden können.

[0063] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf den natriumabhängigen Glucose-Cotransporter SGLT2.

[0064] Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen werden wie folgt geprüft:
Die Fähigkeit der Substanzen die SGLT-2 Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem eine CHO-K1 Zelllinie (ATCC No. CCL 61), die stabil mit einem Expressionsvektor transfiziert ist, der die cDNA für die kodierende Sequenz des humanen Natrium Glucose Cotransporters 2 (Genbank Acc. No.NM_003041) enthält (CHO-hSGLT2). Diese Zelllinie transportiert Natrium-abhängig ¹⁴C-markiertes alpha-Methyl-Glucopyranosid (¹⁴C-AMG, Amersham) in das Zellinnere.

[0065] Der SGLT-2 Assay wird wie folgt durchgeführt:
CHO-hSGLT2 Zellen werden in Ham's F12 Medium (BioWhittaker) mit 10% fötalem Kälberserum und 250 µg/ml Zeocin (Invitrogen) kultiviert und zweimal wöchentlich passagiert. Zur Messung der SGLT Aktivität werden 50.000 Zellen in weiße 48-Well-Platten ausgesät und über Nacht im Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert. Anschließend werden die Zellen zweimal mit 500 µl Assay Puffer (Hanks Balanced Salt Solution, 137 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 2,8 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄ und 10 mM HEPES (pH 7,4), 50 µg/ml Gentamycin) gewaschen und anschließend mit 250 µl Assay Puffer aufgefüllt. Anschließend wird 10 µl Testsubstanz in 10% wässriger DMSO Lösung hinzugegeben und 15 min bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 50 µl Assay Puffer mit 1,2 µCi/ml [¹⁴C]-AMG hinzupipettiert und eine Stunde bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert. Die Zellen werden dann zweimal mit 0,5 ml Assay Puffer gewaschen und dann in 500 µl 0,5 mol/l NaOH lysiert und 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach werden 45 µl des Lysats in ein Szintillationsröhrchen überführt und nach Zugabe von 4 ml UltimaGold (Packard) im Szintillationszähler (Packard TriCarb2300TR) gemessen. Als Negativkontrolle dienen Zellen, die nur mit 10 µl 10% wässriger DMSO Lösung behandelt waren.

[0066] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können beispielsweise EC₅₀-Werte unter 1000 nM, insbesondere auch unter 50 nM aufweisen.

[0067] Im Hinblick auf die Fähigkeit, die SGLT-2 Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze prinzipiell geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der SGLT-2 Aktivität beeinflusst werden können. Daher sind erfindungsgemäße Verbindungen insbesondere zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere Stoffwechselerkrankungen, oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien, diabetischer Fuß), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, geeignet. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die beta-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen beta-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen beta-Zellen zu erhöhen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens ge-

eignet.

[0068] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570) und – Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha agonisten, PPAR-delta agonisten, ACAT Inhibitoren (z.B. Avasimibe) oder Cholesterolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten oder β 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT_{2c} Rezeptors.

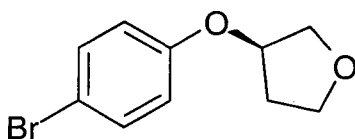
[0069] Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. A-II Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker, Ca-Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.

[0070] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 $\times$ täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

[0071] Vorstehend und nachfolgend werden in Strukturformeln H-Atome von Hydroxylgruppen nicht in jedem Fall explizit dargestellt. Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I



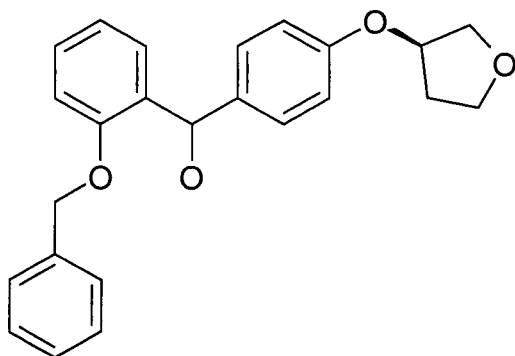
4-((R)-Tetrahydrofuran-3-yloxy)-brombenzol

[0072] hergestellt durch 32-stündiges Rühren von 10 g 4-Bromphenol mit 21 g p-Toloulsulfonsäure-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)ester in Gegenwart von 11.98 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid bei 60°C und anschließender Reinigung durch chromatographischer Reinigung.

Ausbeute: 13.7 g (97% der Theorie)

Rf-Wert: 0.80 (Aluminiumoxid; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Beispiel II

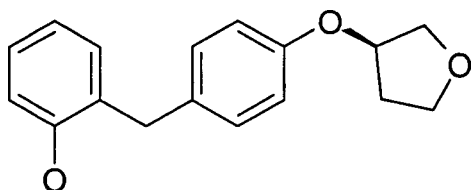


(2-Benzyloxy-phenyl)-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]-methanol

[0073] Zu einer Lösung von 2.0 g 4-((R)-Tetrahydrofuran-3-yloxy)-brombenzol in 10 ml Tetrahydrofuran werden bei -78°C 5.17 ml eine 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexan zugetropft und noch eine Stunde bei -78°C gerührt. Anschließend werden 1.75 g 2-Benzyloxy-benzaldehyd, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft und 2 Stunden bei -78°C gerührt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird 1 Stunde gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Extraktion mit Essigester wird die organische Phase getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (8:2 bis 1:1) gereinigt. Ausbeute: 2.6 g (84% der Theorie)

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:1)

Beispiel III



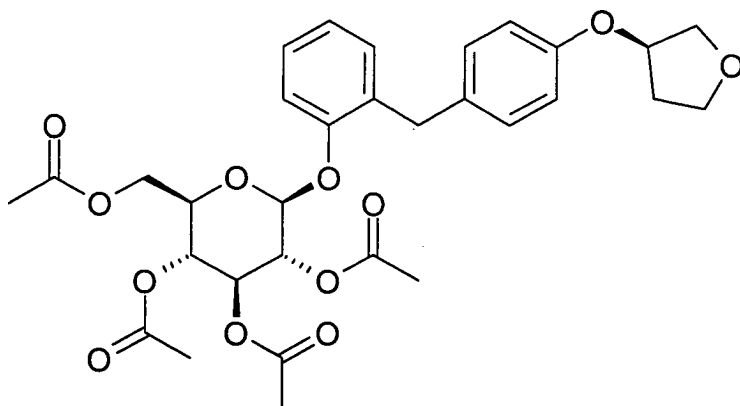
2-[4-((R)-Tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-phenol

[0074] hergestellt aus 1.97 g der Verbindung des Beispiels II durch katalytische Hydrierung in Methanol in Gegenwart von 0.4 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) bei Raumtemperatur.

R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 269$ [M - H]⁻

Beispiel IV

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-benzol

[0075] 500 mg 2-[4-((R)-Tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-phenol, 820 mg 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -glucopyranosylbromid, 2 ml 1M Natronlauge und 5 ml Chloroform werden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Es werden noch 400 mg 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -glucopyranosylbromid, 1 ml 1M Natronlauge und 5 ml Methylenchlorid zugesetzt und 2.5 Tage gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit einem Cyclohexan/Essigester-Gradienten (7:3 bis 1:1) gereinigt.

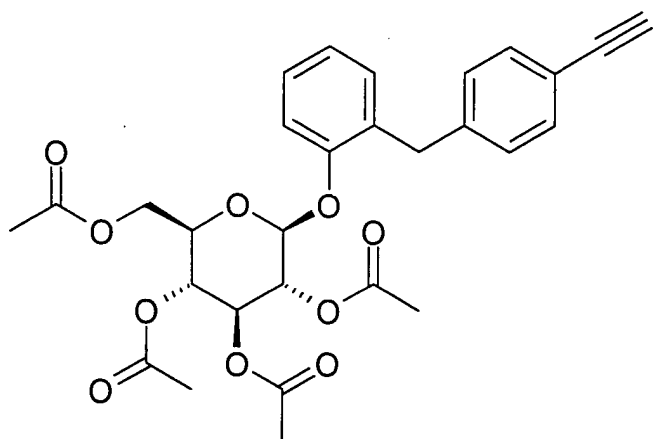
Ausbeute: 440 mg (40% der Theorie)

Rf-Wert: 0.10 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 618 [M + NH₄]⁺

[0076] Analog Beispiel IV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-2-(4-ethinylbenzyl)-benzol

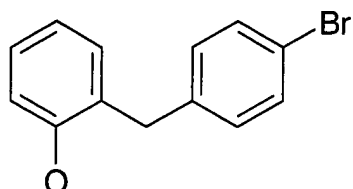


[0077] Umsetzung mit der Verbindung des Beispiels VI in Gegenwart von Benzyltriethylammonium-bromid

Rf-Wert: 0.30 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 556 [M + NH₄]⁺

Beispiel V



2-(4-Brombenzyl)-phenol

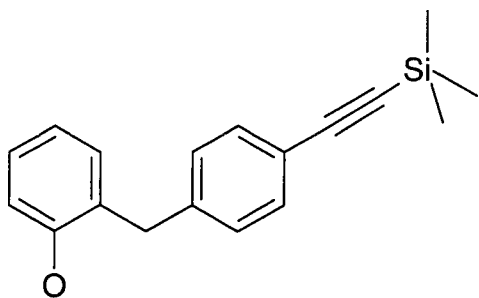
[0078] hergestellt durch Umsetzung von Natriumphenolat (aus 4.0 g Phenol und 1.7 g 60% Natriumhydrid in Parafinöl) mit 10.27 g 4-Brombenzylchlorid in Toluol unter Rückfluß und Reinigung des Reaktionsgemisches durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (8:2 bis 1:1).

Ausbeute: 1.8 g (16% der Theorie)

Rf-Wert: 0.40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 4:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 261/263 [M - H]⁻

Beispiel VI

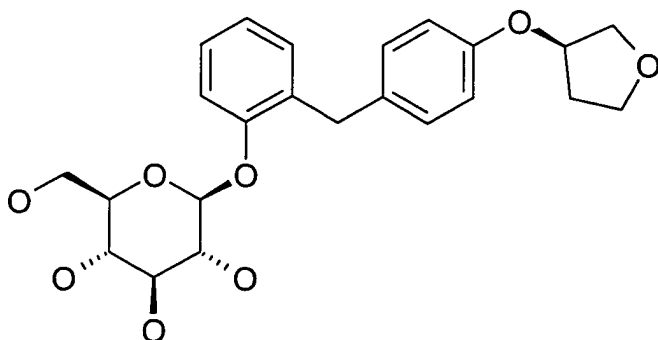


2-[4-(2-Trimethylsilyl-ethynyl)-benzyl]-phenol

[0079] hergestellt durch Umsetzung von 1.6 g 2-(4-Brombenzyl)-phenol mit 1.03 ml Trimethylsilyl-acetylen in Gegenwart von 86 mg Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 23 mg Kupfer-(I)-iodid in 5 ml Triethylamin bei 100°C im Mikrowellenofen und Reinigung des Reaktionsgemisches durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (9:1 bis 7:3)
 Rf-Wert: 0.62 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 4:1)
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 281 [M + H]⁺

Herstellung der Endverbindungen:

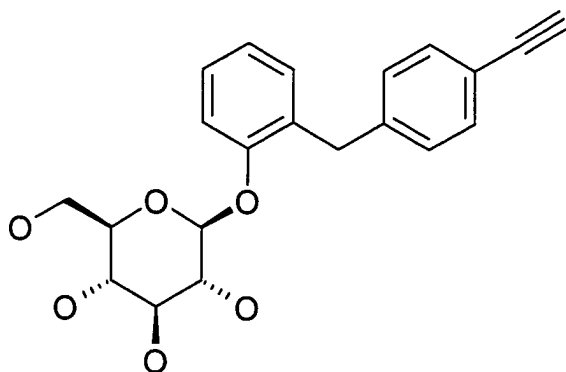
Beispiel 1



1-(β-D-Glucopyranosyloxy)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-benzol

[0080] Eine Lösung von 400 mg 1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-benzol in einem Gemisch aus 2.5 ml Methanol und 5 ml Tetrahydrofuran wird im Eisbad abgekühlt und mit 3.02 ml einer 1M wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 ml Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 190 mg (65% der Theorie)
 Rf-Wert: 0.23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 433 [M + H]⁺

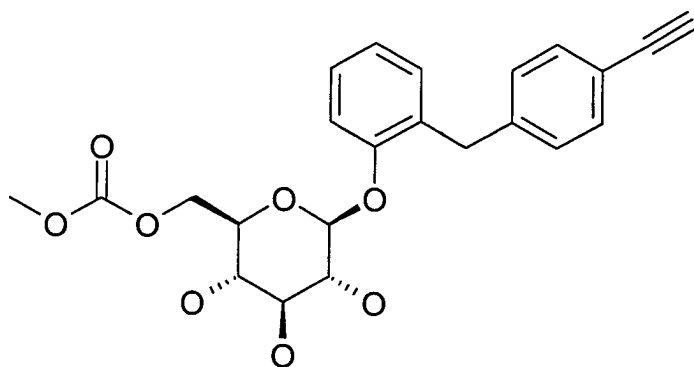
[0081] Analog Beispiel 1 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-(β -D-Glucopyranosyloxy)-2-(4-ethynylbenzyl)-benzol

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 6:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 388 [M + NH₄]

Beispiel 2

1-(6-O-Methoxycarbonyl- β -D-glucopyranosyloxy)-2-(4-ethynylbenzyl)-benzol

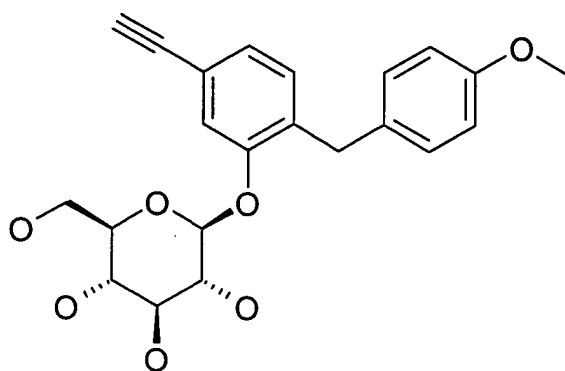
[0082] 100 mg 1-(β -D-Glucopyranosyloxy)-2-(4-ethynylbenzyl)-benzol in 0.5 ml 2,4,6-Collidin werden im Eisbad mit 0.026 ml Chlorameisensäuremethylester versetzt und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden 5 ml 0.1 N Salzsäure gegeben und mit 10 ml Essigester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wird mit 8 ml Diethylether/Petrolether (1:1) verrührt, der Feststoff wird abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 73.5 mg (63% der Theorie)

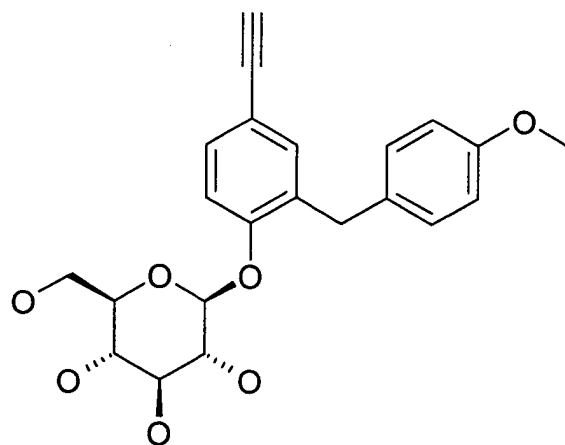
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 429 [M + H]⁺

Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

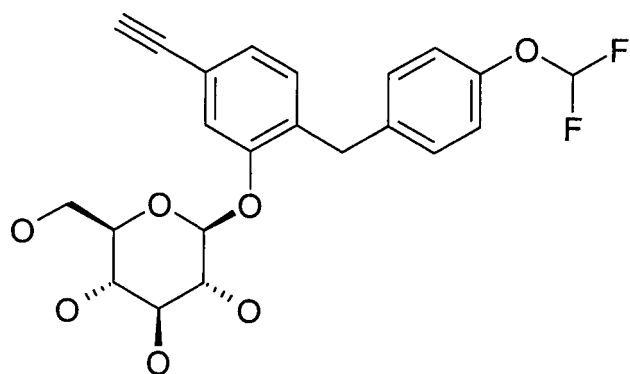
(10)



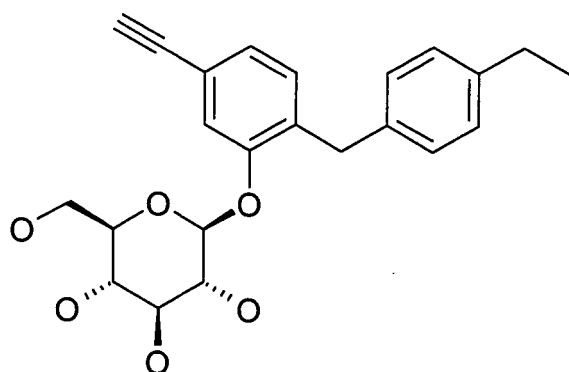
(11)



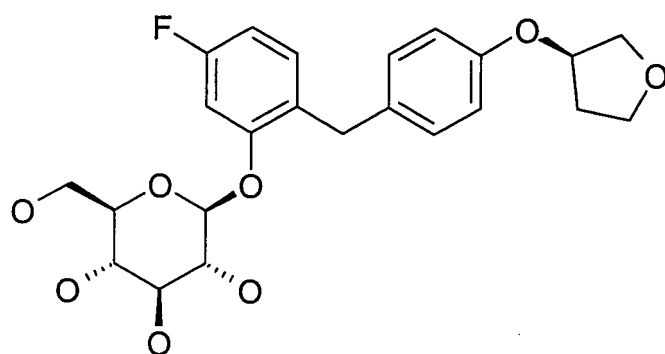
(12)



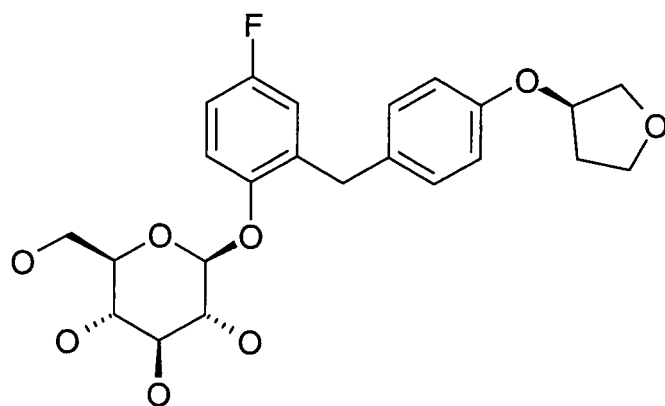
(13)



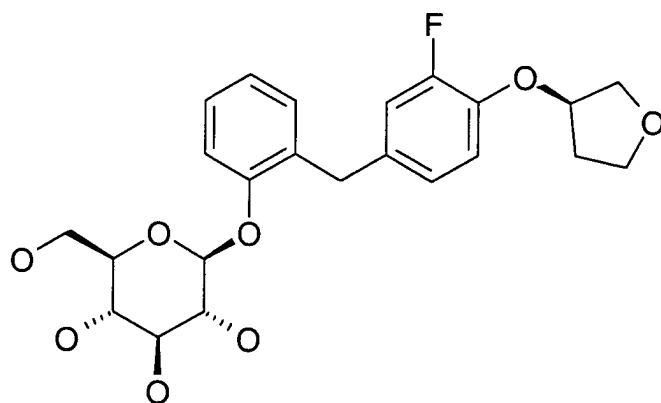
(14)



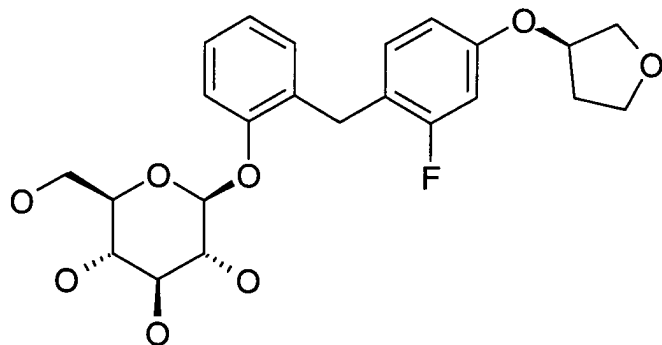
(15)



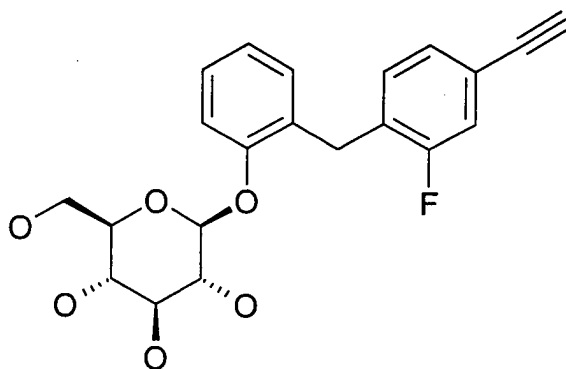
(16)



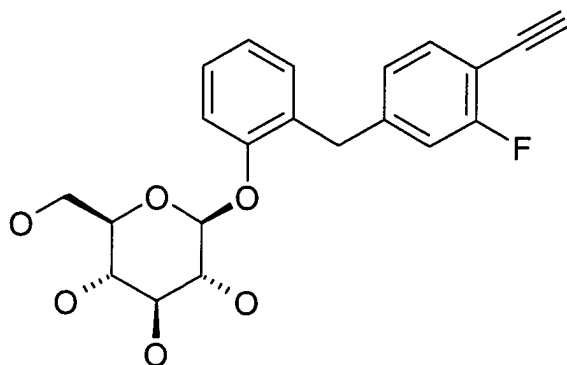
(17)



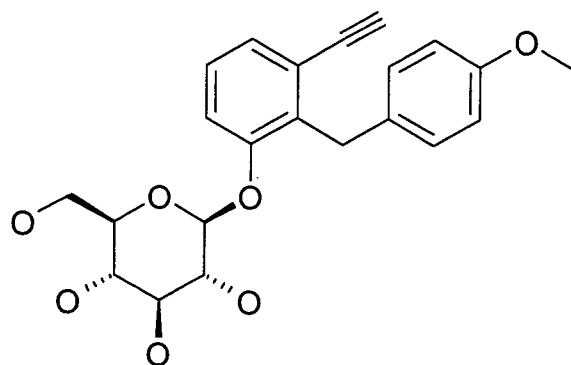
(18)



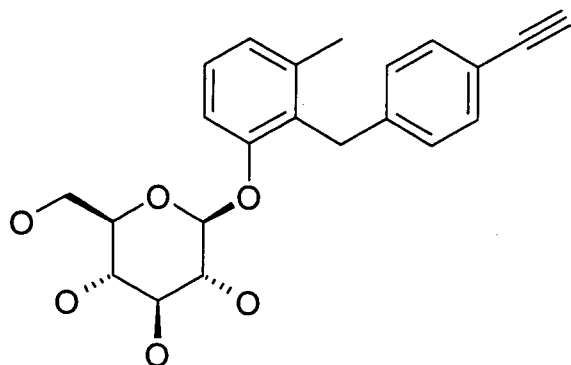
(19)



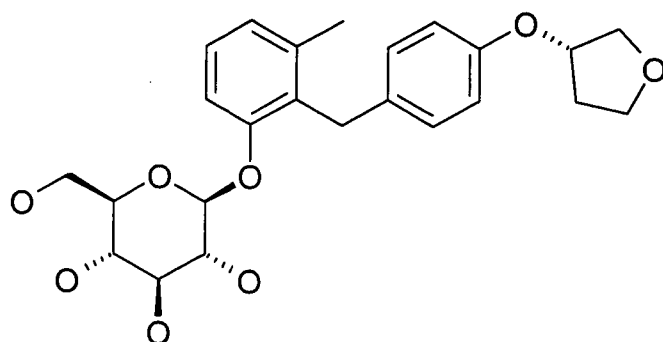
(20)



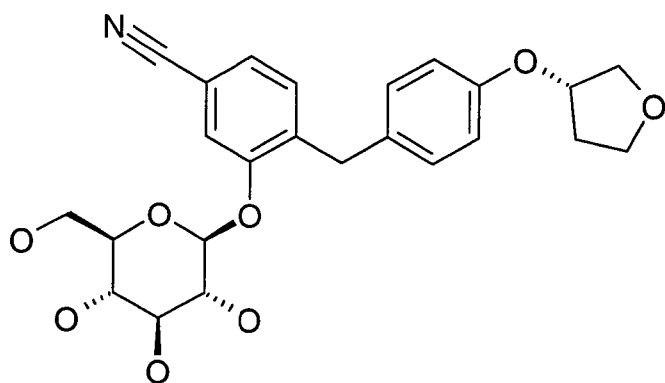
(21)



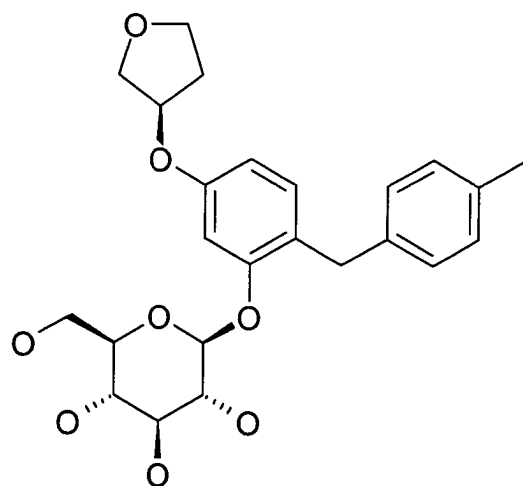
(22)



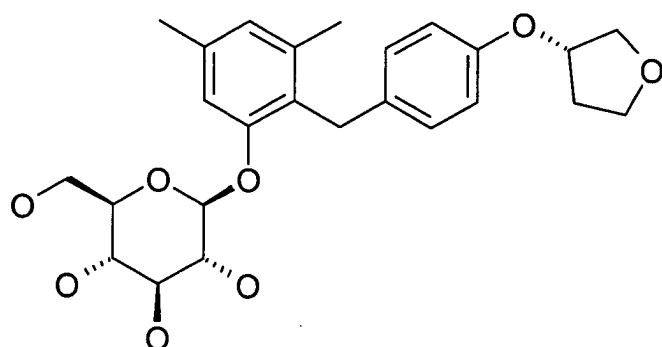
(23)



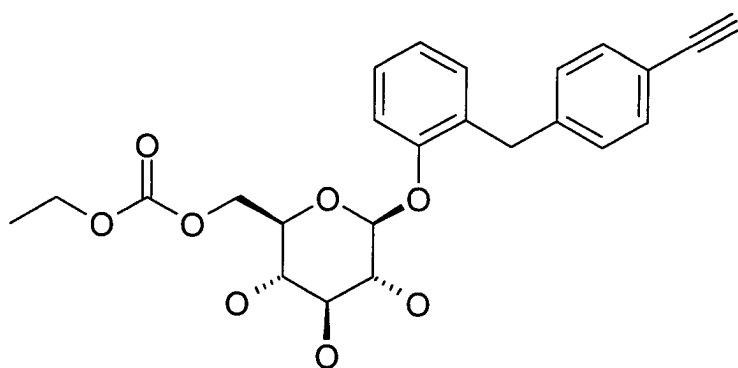
(24)



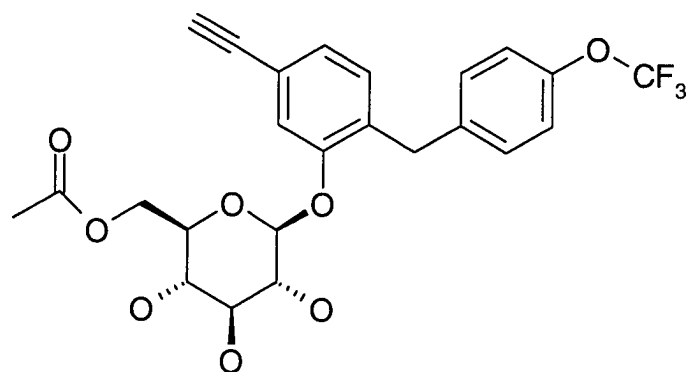
(25)



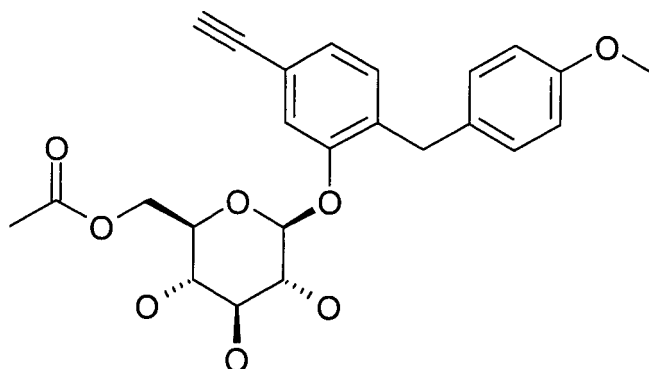
(26)



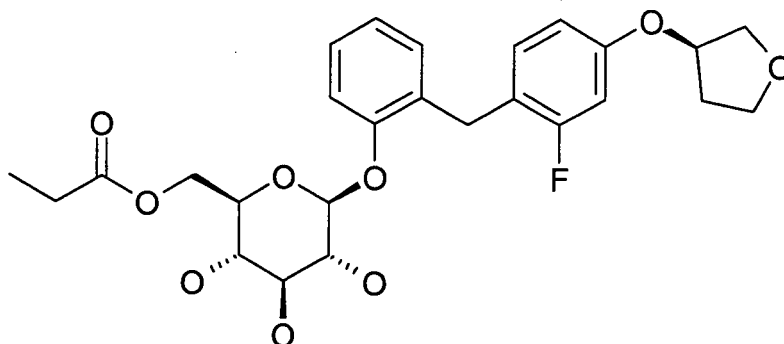
(27)



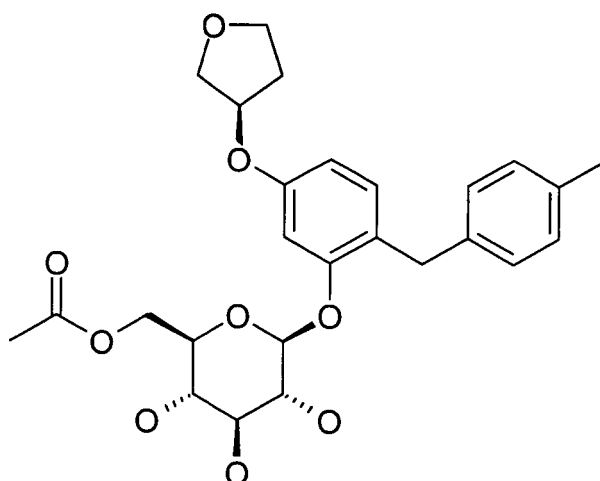
(28)



(29)



(30)



Beispiel A

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100.0 mg
Milchzucker	80.0 mg
Maisstärke	34.0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4.0 mg
Magnesiumstearat	2.0 mg
	220.0 mg

Herstellungsverfahren:

[0083] Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2.0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1.5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zuge-mischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel B

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150.0 mg
Milchzucker pulv.	89.0 mg
Maisstärke	40.0 mg

Kolloide Kieselsäure	10.0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
Magnesiumstearat	1.0 mg
	300.0 mg

Herstellung:

[0084] Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1.5 mm-Maschenweite geschlagen.

[0085] Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:	300 mg
Stempel:	10 mm, flach

Beispiel C

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
Maisstärke getr. ca.	180.0 mg
Milchzucker pulv. ca.	87.0 mg
Magnesiumstearat	3.0 mg
ca.	420.0 mg

Herstellung:

[0086] Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0.75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

[0087] Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel D

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150.0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2000.0 mg

Herstellung:

[0088] Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel E

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10.0 mg
0.01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest ad	2.0 ml

Herstellung:

[0089] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel F

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

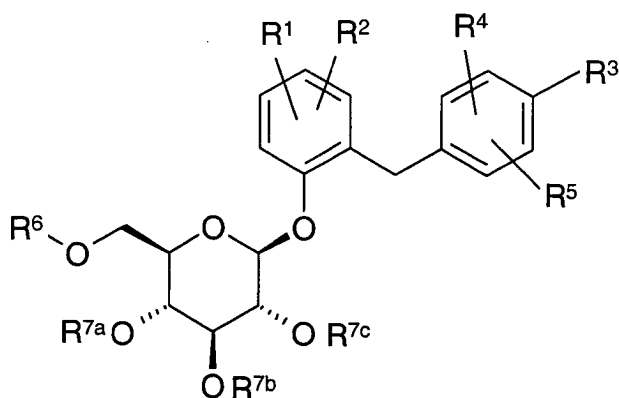
Wirkstoff	50.0 mg
0.01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10.0 ml

Herstellung:

[0090] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0.01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Glucopyranosyloxy-substituierte Aromaten der allgemeinen Formel



(I),

in denen

R¹ C₂₋₆-Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyloxy oder Tetrahydropyran-yl-C₁₋₃-alkyloxy bedeutet, oder, falls R³

ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂₋₆-Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuran-yl-C₁₋₃-alkyloxy und Tetrahydropyran-yl-C₁₋₃-alkyloxy, dann kann R¹ zusätzlich auch Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, C₁₋₄-Alkyl, durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl, durch 1 bis 5 Fluoratome substituiertes Ethyl, durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methoxy, durch 1 bis 5 Fluoratome substituiertes Ethoxy, durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiertes C₁₋₄-Alkyl, durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiertes C₂₋₄-Alkoxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkoxy, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxy, Hydroxy, Amino oder Cyano bedeuten, und

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl bedeutet, und

R³ C₂₋₆-Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuran-yl-C₁₋₃-alkyloxy oder Tetrahydropyran-yl-C₁₋₃-alkyloxy, oder,

falls R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂₋₆-Alkynyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuran-yl-C₁₋₃-alkyloxy und Tetrahydropyran-yl-C₁₋₃-alkyloxy, dann kann R³ zusätzlich auch Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkylidenmethyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₃₋₆-Cycloalkyl-oxy, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxy, Aryl, Aryl-C₁₋₃-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl, Aryloxy, Aryl-C₁₋₃-alkyl-oxy, durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl oder Methoxy, durch 1 bis 5 Fluoratome substituiertes C₂₋₄-Alkyl oder C₂₋₄-Alkoxy, durch eine Cyangruppe substituiertes C₁₋₄-Alkyl, durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe substituiertes C₁₋₄-Alkyl, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, (C₁₋₃-Alkylamino)carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-ylcarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, (C₁₋₄-Alkyl)carbonylamino-, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Aryl-C₁₋₃-alkylsulfonylamino, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl- oder Arylsulfonyl- bedeuten,

R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl- oder Methoxy bedeuten, und

R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} unabhängig voneinander eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, (C₁₋₁₈-Alkyl)carbonyl, (C₁₋₁₈-Alkyl)oxycarbonyl, Arylcarbonyl und Aryl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl besitzen,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R_n mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_n ein Fluor, Chlor, Brom, Iod, C₁₋₃-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, C₁₋₃-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Cyan bedeutet, unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe zu verstehen ist,

oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R_n mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_n wie vorstehend definiert ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Glucopyranosyloxy-substituierte Aromaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R^1 Ethinyl bedeutet, oder, falls R^3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ethinyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranylmethoxy und Tetrahydropyranylmethoxy, dann kann R^1 zusätzlich auch Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder Cyano bedeuten, und R^2 Wasserstoff, Fluor oder Methyl bedeutet, R^3 Ethinyl, Tetrahydrofuran-3-yloxy, Tetrahydropyran-3-yloxy, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranylmethoxy oder Tetrahydropyranylmethoxy, oder, falls R^1 Ethinyl bedeutet, dann kann R^3 zusätzlich auch Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert.-Butyl, 2-Cyan-2-propyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Methylsulfanyl, 2-Methyl-1-propen-1-yl, Cyclopropylidenmethyl-, Phenyl-, Fluorphenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl oder Thiadiazolyl bedeuten, und R^4 Wasserstoff, Fluor oder Methyl, R^5 Wasserstoff, R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} unabhängig voneinander eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, (C_{1-18} -Alkyl)carbonyl, (C_{1-18} -Alkyl)oxycarbonyl, Arylcarbonyl und Aryl-(C_{1-3} -alkyl)-carbonyl besitzen, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Glucopyranosyloxy-substituierte Aromaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R^1 Ethinyl oder, falls R^3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ethinyl und Tetrahydrofuran-3-yloxy, dann kann R^1 zusätzlich auch Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Cyano bedeuten, R^2 Wasserstoff oder Methyl, R^3 Ethinyl oder Tetrahydrofuran-3-yloxy oder, falls R^1 Ethinyl bedeutet, dann kann R^3 zusätzlich auch Methyl, Ethyl, Methoxy oder Difluormethoxy bedeuten, R^4 Wasserstoff oder Fluor, R^5 Wasserstoff, R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} unabhängig voneinander eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, (C_{1-18} -Alkyl)carbonyl, (C_{1-18} -Alkyl)oxycarbonyl, Arylcarbonyl und Aryl-(C_{1-3} -alkyl)-carbonyl besitzen, deren Stereoisomere und deren Gemische.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (a) 1-(β -D-Glucopyranosyloxy)-2-[4-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl]-benzol, (b) 1-(β -D-Glucopyranosyloxy)-2-(4-ethinylbenzyl)-benzol, sowie deren Derivate, in denen R^6 eine erfindungsgemäße, von Wasserstoff verschiedene Bedeutung aufweist, insbesondere R^6 Ethoxycarbonyl oder Methoxycarbonyl bedeutet, einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Gemische.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

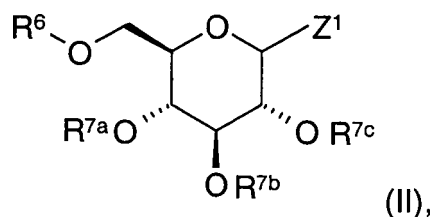
7. Verwendung mindestens einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4,

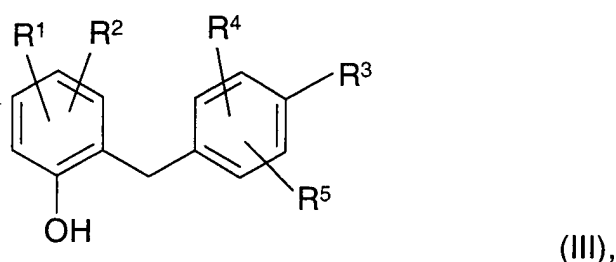
dadurch gekennzeichnet, dass

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^6 , R^{7a} , R^{7b} und R^{7c} wie in Anspruch 1 definiert sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^6 sowie R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} wie zuvor definiert sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, und Z^1 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 bis R^5 wie in Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^6 , R^{7a} , R^{7b} und R^{7c} Wasserstoff bedeuten,

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^6 sowie R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} wie zuvor definiert sind, jedoch nicht Wasserstoff bedeuten, hydrolysiert wird, und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^6 ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, und/oder

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen