

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
23. Februar 2006 (23.02.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/018150 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 309/12**,  
A61K 31/351, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/008482

(22) Internationales Anmeldedatum:  
5. August 2005 (05.08.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 039 096.7 11. August 2004 (11.08.2004) DE  
10 2004 046 583.5  
23. September 2004 (23.09.2004) DE

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ECKHARDT, Matthias** [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 Biberach

(DE). **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach (DE). **EICKELMANN, Peter** [DE/DE]; Nelkenweg 9, 88441 Mittelbiberach (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Biberach (DE). **BARSOUMIAN, Edward Leon** [US/JP]; 2-6-18-801 Nishi-Midorigaoka, Toyonaka, Osaka 560-0005 (JP).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

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

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

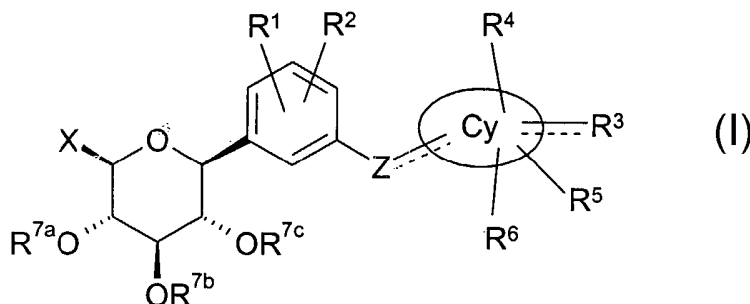
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: D-XYLOPYRANOSYL-PHENYL-SUBSTITUITED CYCLENE, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS, USE THEREOF AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: D-XYLOPYRANOSYL-PHENYL-SUBSTITUIERTE CYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to D-xylopyranosyl-phenyl-substituted cyclene of general formula (I), wherein radicals R<sup>1</sup> to R<sup>6</sup>, X, Z, Cy and R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> which are defined in claim 1, have an inhibiting effect on the sodium-dependent SGLT glucose cotransporter. The invention also relates to medicaments for treating metabolic disorders.

(57) Zusammenfassung: D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen der allgemeinen Formel I wobei die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, X,

Z, Cy sowie R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, besitzen eine inhibierende Wirkung auf den natriumabhängigen Glucose-Cotransporter SGLT. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Arzneimittel zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

WO 2006/018150 A1



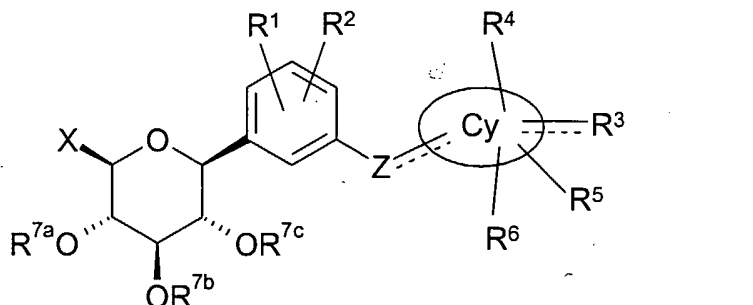
---

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

**D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen, diese Verbindungen enthaltende  
Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung**

---

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen der allgemeinen Formel I



- 10 wobei die Reste  $R^1$  bis  $R^6$ , Z, X, Cy sowie  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$  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
- 15 hinaus sind Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels sowie einer erfindungsgemäßen Verbindung Gegenstand dieser Erfindung.

In der Literatur werden Verbindungen, die eine Hemmwirkung auf den natriumabhängigen Glucose-Cotransporter SGLT besitzen, zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von

20 Diabetes vorgeschlagen.

Aus den internationalen Offenlegungsschriften WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2004/080990, WO 2004/013118, WO 2004/052902, WO 2004/052903, WO 05/12326 und US application US 2003/0114390 sind Glucopyranosyl-

25 substituierte Aromaten sowie deren Herstellung und deren mögliche Aktivität als SGLT2-Inhibitoren bekannt.

**Aufgabe der Erfindung**

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

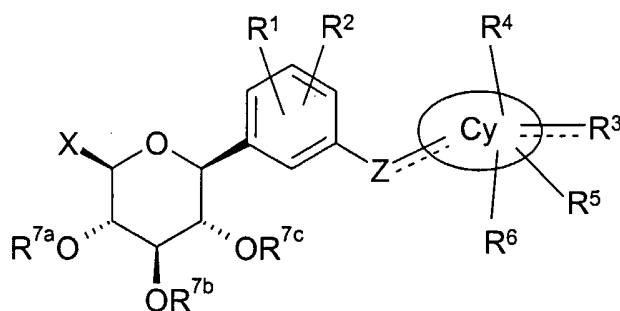
10 Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, insbesondere von Diabetes geeignet sind.

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

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

**20 Gegenstand der Erfindung**

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen der allgemeinen Formel I



25 in der

-----

eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet, und

30 X Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aminocarbonyl,

Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl, Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Hydroxycarbonyl, Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Arylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Arylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aryloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Heteroaryloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Arylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Arylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Arylsulfonyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfanyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfonyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfanyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfonyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Brommethyl, Iodmethyl oder Cyan bedeutet,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Cyan, Hydroxy, Mercapto, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann, und

wobei X in der Bedeutung Hydroxymethyl vorzugsweise ausgeschlossen ist,

Cy einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbocycclus bedeutet, der ein, zwei oder drei Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann, und

der mit R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> über eine Einfachbindung und mit R<sup>3</sup> über eine Einfach- oder eine Doppelbindung substituiert ist, und

- 4 -

in dem eine oder zwei Methylengruppen durch CO oder eine Sulfanylgruppe durch SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann, und

in dem zusätzlich ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein können,

Z -O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH=, -NR<sup>N</sup>-, -CO-, -S-, -SO- oder -SO<sub>2</sub>- bedeutet, wobei H-Atome der Methylen- oder Methanylyliden-Brücke unabhängig voneinander durch CH<sub>3</sub> oder F substituiert sein können;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl, Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)piperazin-1-ylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)piperazin-1-yl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyloxy, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyloxy, Aryloxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfanyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfinyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfonyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfanyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfinyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfonyl, Arylsulfanyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Hydroxy, Cyan oder Nitro bedeutet,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann, und

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Cyan oder Nitro bedeutet, wobei Alkyl-Reste ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, oder

für den Fall, dass R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> an zwei miteinander benachbarte C-Atome des Phenylrings gebunden sind, können R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> derart miteinander verbunden sein, dass R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine C<sub>3-5</sub>-Alkyl-, C<sub>3-5</sub>-Alkenyl- oder Butadienyl-  
 5 Brücke bilden, die teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein kann und in der eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>N</sup> ersetzt sein können, und in der im Falle einer Butadienyl-Brücke eine oder zwei  
 10 Methingruppen durch ein N-Atom ersetzt sein können, und

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl-, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-,  
 15 Heteroarylcarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)piperazin-1-ylcarbonyl-, Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)piperazin-1-yl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-,  
 20 Heteroarylcarbonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyloxy-, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyloxy-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfanyl-, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfanyl-, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfanyl-, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfanyl-, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfonyl-, Arylsulfanyl-, Arylsulfanyl-, Arylsulfonyl-, Amino-, Hydroxy-, Cyan- oder Nitro bedeutet,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen  
 30 Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

35

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt

sein kann, oder

$R^3$  bedeutet eine über eine Doppelbindung mit Cy verbundene Gruppe Y,

5  $R^4$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyan, Nitro, Amino,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)amino,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylamino,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl oder durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl- oder Methoxy bedeutet, oder

10 für den Fall, dass  $R^3$  und  $R^4$  an dem selben C-Atom des Cyclus Cy gebunden sind, können  $R^3$  und  $R^4$  derart miteinander verbunden sein, dass  $R^3$  und  $R^4$  zusammen eine  $C_{2-6}$ -Alkylen- oder  $C_{4-6}$ -Alkenylen-Brücke bilden, die teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl substituiert sein kann und  
15 in der eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO,  $SO_2$  oder  $NR^N$  ersetzt sein können, oder

für den Fall, dass  $R^3$  und  $R^4$  an zwei benachbarte Atome des Cyclus Cy gebunden sind, können  $R^3$  und  $R^4$  derart miteinander verbunden sein, dass  $R^3$  und  $R^4$   
20 zusammen mit den beiden benachbarten Atomen des Cyclus Cy einen anellierten gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Carbocyclus bilden, in dem eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO,  $SO_2$  oder  $NR^N$  und/oder eine oder zwei Methingruppen durch N ersetzt sein können, und der ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen  
25 oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl oder im Falle eines aromatischen anellierten Cyclus ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten L substituiert sein kann,

30  $R^5$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyan,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkoxy oder durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl- oder Methoxy bedeutet, oder

$R^4$  und  $R^5$  so miteinander verbunden sind, dass  $R^4$  und  $R^5$  zusammen eine  $C_{1-4}$ -Alkylen- oder  $C_{2-4}$ -Alkenylen-Brücke bilden, die mit 2, 3 oder 4 Atomen des Cyclus Cy einen anellierten oder verbrückten Cyclus bildet und die teilweise oder vollständig  
35 fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl substituiert sein kann, und

in der eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>N</sup> ersetzt sein können, und

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Fluor bedeutet, oder

5

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sind derart miteinander verbunden, dass R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen eine C<sub>3-6</sub>-Alkantriyl-Brücke bilden, die zusammen mit dem Cyclus Cy ein verbrücktes bicyclisches oder ein tricyclisches System bildet, wobei die Alkantriyl-Brücke ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein kann, und in der eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, CO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>N</sup> ersetzt sein können, und

10

Y Sauerstoff, oder

15

Methyliden, Fluormethyliden, Chlormethyliden, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-methyliden, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-methyliden, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl-methyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-methyliden, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl-methyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyliden, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden, Arylmethyliden, Heteroarylmethyliden, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden bedeutet,

20

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Cycloalkyliden- und Cycloalkenyliden-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Cyan, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

25

wobei die zuvor angeführte unsubstituierte Methylidengruppe oder die zuvor angeführten einfach substituierten Methylidengruppen zusätzlich einfach mit Fluor, Chlor, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Cyan oder Nitro substituiert sein können, und

30

wobei eine unmittelbar an die Methylidengruppe gebundene Methylen-Brücke durch -CO-, -SO<sub>2</sub>-, -COO-, -CO-NR<sup>N</sup>- oder -SO<sub>2</sub>-NR<sup>N</sup>- ersetzt sein kann, und

35

wobei in Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Cycloalkyliden- und Cycloalkenyliden-Resten

– 8 –

eine oder zwei Methylen­gruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>N</sup> ersetzt sein können, und

wobei in Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-Resten eine Methylen­gruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann; und

R<sup>N</sup> unabhängig voneinander H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeuten,

L unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und Cyan,

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>,

R<sup>7c</sup> unabhängig voneinander eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, (C<sub>1-18</sub>-Alkyl)carbonyl, (C<sub>1-18</sub>-Alkyl)oxycarbonyl, Arylcarbonyl und Aryl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl besitzen,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können; und

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

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

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

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können;

wobei unter dem bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten N-Heterocycloalkyl-Rest ein gesättigter carbocyclischer Ring, der eine Imino-Gruppe im Ring

aufweist, zu verstehen ist, der eine weitere gegebenenfalls substituierte Imino-Gruppe oder ein O- oder S-Atom im Ring aufweisen kann, und

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen gerad-  
5 kettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf natriumabhängige Glucose-Cotransporter SGLT, insbesondere SGLT2. Ferner können erfindungsgemäße Verbindungen eine Hemmwirkung auf den natriumabhängigen Glucose-Cotransporter SGLT1 aufweisen. Verglichen mit einer möglichen  
15 Hemmwirkung auf SGLT1 hemmen die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise selektiv SGLT2.

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

20

Daher ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze als Arzneimittel ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

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

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer  
30 erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch verträglichen Salzes solch einer Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen geeignet ist, die durch Inhibierung des natriumabhängigen Glucose-Cotransporters SGLT, insbesondere SGLT2 beeinflussbar sind.

35 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze zur

- 10 -

Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen geeignet ist.

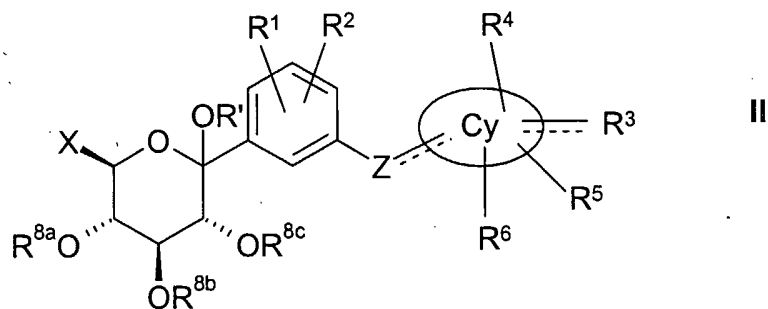
Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibition des natriumabhängigen Glucose-Cotransporters SGLT, insbesondere SGLT2.

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

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, die wie vor- und nachstehend definiert ist,

20 eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der

25 R' H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, (C<sub>1-18</sub>-Alkyl)carbonyl, (C<sub>1-18</sub>-Alkyl)oxycarbonyl, Arylcarbonyl oder Aryl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl bedeutet, worin die Alkyl- oder Arylgruppen ein- oder mehrfach mit Halogen substituiert sein können;

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>,

30 R<sup>8c</sup> unabhängig voneinander eine zuvor und nachstehend für die Reste R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> angegebenen Bedeutungen aufweisen, eine Benzyl-Gruppe oder eine

$R^a R^b R^c$  Si-Gruppe oder eine Ketal- oder Acetalgruppe, insbesondere eine Alkylden- oder Arylalkylden- Ketal- oder Acetalgruppe bedeuten, wobei jeweils zwei benachbarte Reste  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  eine cyclische Ketal- oder Acetalgruppe oder eine 1,2-Di( $C_{1-3}$ -alkoxy)-1,2-di( $C_{1-3}$ -alkyl)-ethylen-Brücke bilden können, wobei die genannte Ethylen-Brücke zusammen mit zwei Sauerstoffatomen und den zugehörigen beiden Kohlenstoffatomen des Pyranose-Rings einen substituierten Dioxan-Ring, insbesondere einen 2,3-Dimethyl-2,3-di( $C_{1-3}$ -alkoxy)-1,4-dioxan-Ring, bildet, und wobei Alkyl-, Aryl- und/oder Benzylgruppen ein- oder mehrfach mit Halogen oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy substituiert sein können und Benzyl-Gruppen auch mit einer Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-Gruppe substituiert sein können; und

$R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  unabhängig voneinander  $C_{1-4}$ -Alkyl, Aryl oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl bedeuten, worin die Aryl- oder Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit Halogen substituiert sein können;

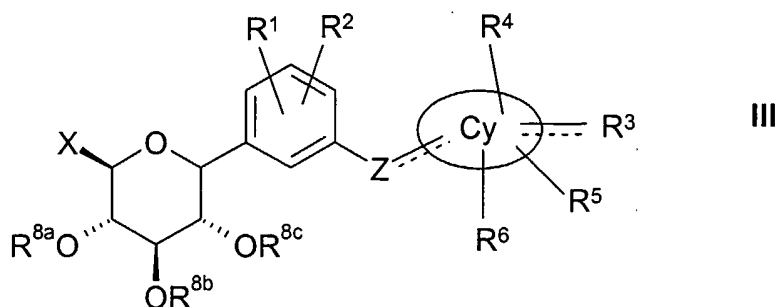
wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen, vorzugsweise Phenylgruppen zu verstehen sind;

und in der die Reste X,  $R^1$  bis  $R^6$  und die Brücke Z sowie der Cyclus Cy wie vor- und nachstehend definiert sind;

mit einem Reduktionsmittel in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird, wobei die eventuell vorhandenen Schutzgruppen gleichzeitig oder nachträglich abgespalten werden; oder

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

in einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der Z, X, Cy, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup> sowie R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> wie zuvor und nachstehend definiert sind, wobei mindestens einer der Reste R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> und R<sup>8c</sup> nicht Wasserstoff bedeutet,

5 die nicht Wasserstoff bedeutenden Reste R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> bzw. R<sup>8c</sup> entfernt werden, insbesondere hydrolysiert werden; und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen gemäß Verfahren a) oder b) verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

10 gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I selektiv an einer Hydroxygruppe derivatisiert oder diese substituiert wird und/oder

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

15

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

20

### **Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, X, Y, Z, Cy, L, R<sup>N</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

25

Kommen Reste, Substituenten oder Gruppen in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese eine gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

30

Die vorstehend und nachfolgend verwendete, beispielsweise in den Gruppen X, Y, R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> vorkommende Bezeichnung Aryl bedeutet vorzugsweise Phenyl. Gemäß der allgemeinen Definition und sofern nichts anderes angegeben ist, kann die Aryl-Gruppe, insbesondere die Phenylgruppe, ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein.

35

Die vorstehend und nachfolgend verwendete, beispielsweise in den Gruppen X, Y, R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> vorkommende Bezeichnung Heteroaryl bedeutet vorzugsweise Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl oder Thiadiazolyl. Gemäß der allgemeinen Definition und sofern nichts

anderes angegeben ist, kann die Heteroaryl-Gruppe ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein.

Die Gruppe X bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl,  
5 C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aryl, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Heteroaryl,  
Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-  
alkyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl,  
Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1-4</sub>-  
Alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
10 Arylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5</sub>-  
10-Cycloalkenyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aryloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Heteroaryloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1</sub>-  
3-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig  
15 fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt  
aus Chlor, Cyan, Hydroxy, Mercapto, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in den vorstehend genannten Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei  
Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein  
20 können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein  
kann, und

25 wobei die Begriffe Aryl und Heteroaryl wie zuvor definiert sind und Aryl- und Heteroaryl-  
Gruppen unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen  
Resten L substituiert sein können, und

wobei X in der Bedeutung Hydroxymethyl vorzugsweise ausgeschlossen ist.

30

Entsprechend der Bedeutungen der Gruppe X können die erfindungsgemäßen Verbindungen  
der Formel I in vier Ausführungsformen gegliedert werden.

Gemäß einer ersten Ausführungsform bezüglich der Gruppe X sind diejenigen  
35 erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen die Gruppe X  
vorzugsweise Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-  
3-alkyl, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-

Alkylaminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl, Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Arylcarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-  
5 C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyloxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, Aryloxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, Heteroaryloxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl bedeutet,

wobei Alkoxy-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder  
10 vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Cyan, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und wobei Methyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder einfach mit Chlor oder Cyan substituiert sein können, und wobei Alkylreste mit 2 oder mehr C-Atomen teilweise oder  
15 vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Cyan, Hydroxy, Mercapto und C<sub>1-3</sub>-Alkoxy substituiert sein können,

wobei in den vorstehend genannten Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

20

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann, und

wobei die Begriffe Aryl und Heteroaryl wie zuvor definiert sind und Aryl- und Heteroaryl-  
25 Gruppen unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können.

Bedeutet die Gruppe X einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Rest, in dem ein oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sind, so  
30 sind bevorzugte Bedeutungen der Gruppe X ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrofuranonyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyranonyl, Dioxanyl und Trioxanyl.

Bedeutet die Gruppe X einen N-Heterocycloalkyl-Rest, in dem eine Methylengruppe durch  
35 CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt ist, so sind bevorzugte Bedeutungen des Rests X ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidinon, Piperidinon, Piperazinon und Morpholinon.

Besonders bevorzugte Reste der Gruppe X sind Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

- 5 wobei Alkyl-Reste ein- oder mehrfach fluoriert oder einfach mit Chlor oder Cyan substituiert sein können und X in der Bedeutung Alkyl mit 2 oder mehr C-Atomen einen Hydroxy-Substituenten aufweisen kann.

- Ganz besonders bevorzugten Reste X sind Wasserstoff, Cyan, Methyl, Ethyl, Propyl,  
10 Fluormethyl, Trifluormethyl, Cyanmethyl, 1-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methylethyl, 2-Hydroxyethyl, Prop-2-enyl, Prop-2-ynyl, Methylcarbonyl, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl.

- Eine Auswahl der ganz besonders bevorzugten Gruppen X ist Methyl, Ethyl, Fluormethyl und  
15 Cyanmethyl.

- Gemäß einer zweiten Ausführungsform bezüglich der Gruppe X sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen die Gruppe X vorzugsweise C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-methyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy-methyl, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyloxy-methyl,  
20 Aryloxy-methyl oder Heteroaryloxy-methyl bedeutet,

- wobei die vorstehend genannten Alkoxy-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und  
25

wobei in den vorstehend genannten Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

- 30 wobei die Begriffe Aryl und Heteroaryl wie zuvor definiert sind und Aryl- und Heteroaryl-Gruppen unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können.

- Gemäß dieser Ausführungsform bevorzugte Bedeutungen des Rests X sind C<sub>1-4</sub>-  
35 Alkyloxymethyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxymethyl und Aryloxymethyl, wobei unter Aryl eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, insbesondere Phenyl zu verstehen ist, welche ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten L substituiert sein kann.

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Rests X sind hierbei Cyclopentylloxymethyl, Isopropoxymethyl, Ethoxymethyl und Methoxymethyl.

5 Gemäß einer dritten Ausführungsform bezüglich der Gruppe X sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen die Gruppe X vorzugsweise Arylsulfanylmethyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfanylmethyl oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfanylmethyl bedeutet,

10 wobei die vorstehend genannten Alkyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei unter Aryl eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, insbesondere Phenyl zu verstehen ist,  
15 welche ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten L substituiert sein kann.

Gemäß dieser Ausführungsform bevorzugte Bedeutungen des Rests X sind C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylsulfanylmethyl und C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanylmethyl.

20

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Rests X sind hierbei Cyclopentylsulfanylmethyl, Isopropylsulfanylmethyl und Methylsulfanylmethyl.

Gemäß einer vierten Ausführungsform bezüglich der Gruppe X sind diejenigen  
25 erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen die Gruppe X vorzugsweise Chlormethyl, Brommethyl, Iodmethyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyloxymethyl, Arylsulfonyloxymethyl oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonyloxymethyl bedeutet,

wobei die vorstehend genannten Alkyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder  
30 zweifach chloriert sein können und wobei die vorstehend genannten Aryl-Gruppen ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können, wobei L vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl und Cyan.

35 Die Verbindungen gemäß dieser vierten Ausführungsform eignen sich über ihre beschriebene pharmazeutische Wirkung hinaus insbesondere als Zwischenprodukte in der Synthese von

Verbindungen mit SGLT, vorzugsweise SGLT2 inhibierender Wirkung, insbesondere in der Synthese weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen.

Besonders bevorzugte Reste X gemäß dieser Ausführungsform sind Brommethyl, Iodmethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxymethyl oder Phenylsulfonyloxymethyl, wobei die vorstehend genannten Alkyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert sein können und wobei die vorstehend genannten Phenyl-Gruppen ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können, wobei L vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Methyl.

Ganz besonders bevorzugt ist hierbei X in der Bedeutung Tolylsulfonyloxymethyl, Phenylsulfonyloxymethyl, Trifluormethylsulfonyloxymethyl, Brommethyl oder Iodmethyl.

Ferner werden nachfolgend bevorzugte Bedeutungen des Cyclus Cy, der wie eingangs definiert ist, angegeben.

Bevorzugte Bedeutungen des Cyclus Cy sind Cyclopentan, Cyclohexan, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, 1,3-Dioxan, 1,4-Dioxan, Tetrahydrothiophen, Dithiolan und 1,3-Dithian,

in denen eine Methylengruppe durch CO ersetzt sein kann, und die wie zuvor angegeben mit R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> substituiert sind, und in denen ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

Ist in den zuvor angegebenen cyclischen Gruppen eine Methylengruppe durch CO ersetzt, so sind hiervon bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Cy ausgewählt aus Tetrahydrofuranon, Tetrahydropyranon, Piperidinon, Piperazinon und Morpholinon.

Des weiteren kann in den zuvor für Cy als bevorzugt angegebenen Gruppen jeweils eine Doppelbindung vorliegen. Bevorzugte Bedeutungen solcher einfach ungesättigter Cyclen Cy sind Cyclopenten und Cyclohexen. Für den Fall, dass Substituenten R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und/oder R<sup>6</sup> miteinander verbunden sind, kann diese Doppelbindung auch Bestandteil eines anellierten cyclischen Systems sein.

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Cyclus Cy sind Cyclopentan, Cyclohexan, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Tetrahydrofuran und 1,3-Dioxan, die wie zuvor angegeben

mit  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  substituiert sind, und in denen ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

5 Entsprechend der Anzahl der Ringatome des Cyclus Cy können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in zwei Ausführungsformen gegliedert werden.

Gemäß einer ersten Ausführungsform bezüglich Cy sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen die Gruppe Cy einen 6-gliedrigen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbocyclus bedeutet, der im Ring ein, zwei oder drei,  
10 vorzugsweise ein oder zwei Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann, und

der mit  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  über eine Einfachbindung und mit  $R^3$  über eine Einfach- oder eine Doppelbindung substituiert ist, und

15

in dem eine Methylengruppe durch CO oder eine Sulfonylgruppe durch SO oder  $SO_2$  ersetzt sein kann, und

in dem ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein  
20 können, und

in denen die übrigen Substituenten und Gruppen die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen aufweisen.

25 Gemäß dieser Ausführungsform bevorzugte Cyclen Cy sind Cyclohexan, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Tetrahydropyran, 1,3-Dioxan, 1,4-Dioxan und 1,3-Dithian, in denen eine Methylengruppe durch CO ersetzt sein kann, und die wie zuvor angegeben mit  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  substituiert sind, und in denen ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

30

Ist in den zuvor angegebenen cyclischen Gruppen eine Methylengruppe durch CO ersetzt, so sind hiervon bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Cy ausgewählt aus Tetrahydropyranon, Piperidinon, Piperazinon und Morpholinon.

35 Des weiteren kann in den zuvor für Cy als bevorzugt angegebenen Gruppen jeweils eine Doppelbindung vorliegen. Eine bevorzugte Bedeutung solcher einfach ungesättigter Cyclen Cy ist Cyclohexen. Für den Fall, dass Substituenten  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und/oder  $R^6$  miteinander

verbunden sind, kann diese Doppelbindung auch Bestandteil eines anellierten cyclischen Systems sein.

5 Besonders bevorzugte Cy sind hierbei Cyclohexan, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyran und 1,3-Dioxan, die wie zuvor angegeben mit  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  substituiert sind, und in denen ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

10 Gemäß einer zweiten Ausführungsform bezüglich Cy sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen die Gruppe Cy einen 5-gliedrigen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbocyclus bedeutet, der ein, zwei oder drei, vorzugsweise ein oder zwei Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann, und

15 der mit  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  über eine Einfachbindung und mit  $R^3$  über eine Einfach- oder eine Doppelbindung substituiert ist, und

in dem eine Methylengruppe durch CO oder eine Sulfonylgruppe durch SO oder  $SO_2$  ersetzt sein kann, und

20 in dem ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein können, und

in denen die übrigen Substituenten und Gruppen die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen aufweisen.

25

Gemäß dieser Ausführungsform bevorzugte Cyclen Cy sind Cyclopentan, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Dithiolan und Tetrahydrothiophen, in denen eine Methylengruppe durch CO ersetzt sein kann, und die wie zuvor angegeben mit  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  substituiert sind, und in denen ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

30

Ist in den zuvor angegebenen cyclischen Gruppen eine Methylengruppe durch CO ersetzt, so ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe Cy Tetrahydrofuranon.

35 Des weiteren kann in den zuvor für Cy als bevorzugt angegebenen Gruppen jeweils eine Doppelbindung vorliegen. Eine bevorzugte Bedeutung solcher einfach ungesättigter Cyclen Cy ist Cyclopenten. Für den Fall, dass Substituenten  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und/oder  $R^6$  miteinander

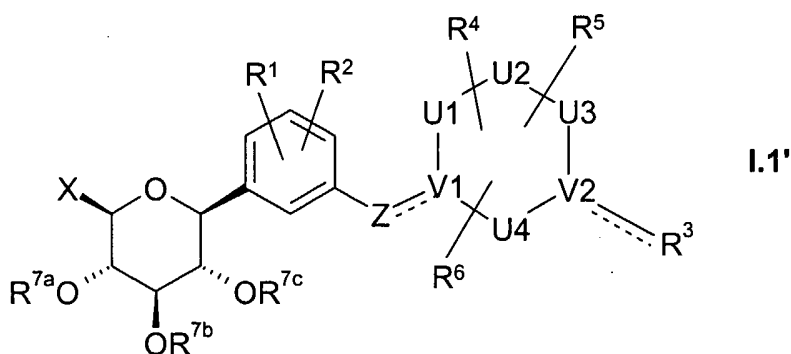
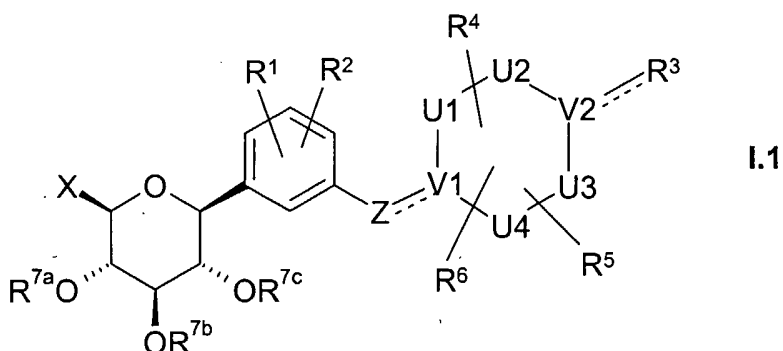
verbunden sind, kann diese Doppelbindung auch Bestandteil eines anellierten cyclischen Systems sein.

Besonders bevorzugte Cy sind hierbei Cyclopentan, Pyrrolidin und Tetrahydrofuran, die wie  
5 zuvor angegeben mit R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> substituiert sind, und in denen ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

Für den Fall, dass Cy einen 6-gliedrigen Cyclus bedeutet, steht der Rest R<sup>3</sup> vorzugsweise in  
10 3- oder 4-Position zur Brücke Z, besonders bevorzugt in 4-Position zur Brücke Z.

Für den Fall, dass Cy einen 5-gliedrigen Cyclus bedeutet, steht der Rest R<sup>3</sup> vorzugsweise in  
15 3-Position zur Brücke Z.

Daher lassen sich bevorzugte Verbindungen gemäß der ersten Ausführungsform, in der Cy  
einen 6-gliedrigen Cyclus bedeutet, durch die Formeln I.1 und I.1' beschreiben:



20

in denen

V1, V2 unabhängig voneinander C oder N bedeuten,

- 21 -

U1, U2,

U3, U4 unabhängig voneinander C, N, O, CO oder SO<sub>2</sub> bedeuten,

mit der Maßgabe, dass in dem durch U und V gebildeten Ring maximal 2 Heteroatome  
 5 ausgewählt aus N und O vorhanden sind, wobei diese Heteroatome nicht unmittelbar  
 miteinander verbunden sind, und maximal eine Gruppe ausgewählt aus CO und SO<sub>2</sub>  
 vorhanden ist, und verbleibende freie chemische Bindungen an C- und N-Atomen mit  
 Wasserstoff abgesättigt sind; und

10 in denen die übrigen Gruppen und Substituenten eine der zuvor oder nachfolgend  
 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Vorzugsweise bedeuten in den Formeln I.1 und I.1'

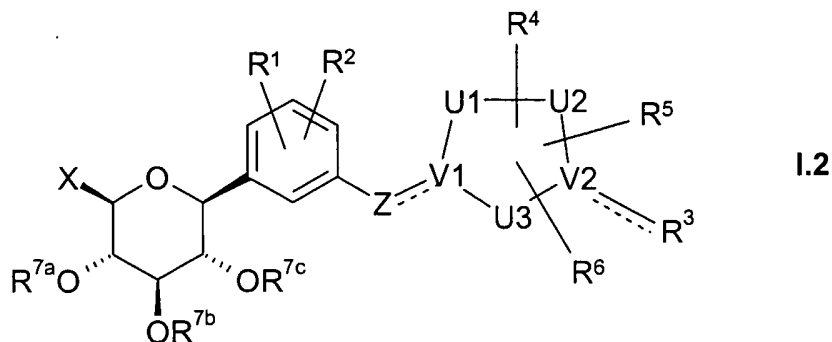
15 V1, V2 unabhängig voneinander C oder N,

U1, U2,

U3, U4 unabhängig voneinander C, N oder O,

20 mit der Maßgabe, dass in dem durch die Gruppen U und V gebildeten Ring keine, ein oder  
 zwei Heteroatome ausgewählt aus N und O vorhanden sind, wobei diese Heteroatome nicht  
 unmittelbar miteinander verbunden sind, und verbleibende freie chemische Bindungen an C-  
 und N-Atomen mit Wasserstoff abgesättigt sind.

25 Ferner lassen sich bevorzugte Verbindungen gemäß der zweiten Ausführungsform, in der Cy  
 einen 5-gliedrigen Cyclus bedeutet, durch die Formel I.2 beschreiben:



in denen

V1, V2 unabhängig voneinander C oder N bedeuten,

5 U1, U2,  
U3 unabhängig voneinander C, N, O, CO oder SO<sub>2</sub> bedeuten,

mit der Maßgabe, dass in dem durch die Gruppen U und V gebildeten Ring maximal 2  
Heteroatome ausgewählt aus N und O vorhanden sind, wobei diese Heteroatome nicht  
10 unmittelbar miteinander verbunden sind, und maximal eine Gruppe ausgewählt aus CO und  
SO<sub>2</sub> vorhanden ist, und verbleibende freie chemische Bindungen an C- und N-Atomen mit  
Wasserstoff abgesättigt sind; und

in denen die übrigen Gruppen und Substituenten eine der zuvor oder nachfolgend  
15 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Vorzugsweise bedeuten in der Formel I.2

V1, V2 unabhängig voneinander C oder N,

20 U1, U2, U3 unabhängig voneinander C, N oder O,

mit der Maßgabe, dass in dem durch die Gruppen U und V gebildeten Ring keine  
Heteroatome oder ein Heteroatom ausgewählt aus N und O vorhanden ist, wobei  
25 verbleibende freie chemische Bindungen an C- und N-Atomen mit Wasserstoff abgesättigt  
sind.

Nachfolgend werden bevorzugte Bedeutungen der übrigen Gruppen und Substituenten in den  
30 erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere der Formeln I.1,  
I.1' und I.2, angegeben:

Bevorzugt bedeutet R<sup>1</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-  
Alkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-  
35 Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy Carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-  
(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-6</sub>-  
Alkyloxy, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyloxy, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyloxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>3-</sub>

$_{10}$ -Cycloalkylsulfanyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkylsulfonyl,  $C_{5-10}$ -Cycloalkenylsulfanyl,  $C_{5-10}$ -Cycloalkenylsulfonyl, Hydroxy und Cyan,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig  
5 fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt  
aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig  
voneinander durch O, S, CO, SO oder  $SO_2$  ersetzt sein können, und

10

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder  $SO_2$  ersetzt sein  
kann.

Bedeutet die Gruppe  $R^1$  einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Rest, in dem ein oder zwei  
15 Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder  $SO_2$  ersetzt sind, so  
sind bevorzugte Bedeutungen des Rests  $R^1$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  
Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrofuranonyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl,  
Tetrahydropyranonyl, Dioxanyl und Trioxanyl.

20 Bedeutet die Gruppe  $R^1$  einen N-Heterocycloalkyl-Rest, in dem eine Methylengruppe durch  
CO oder  $SO_2$  ersetzt ist, so sind bevorzugte Bedeutungen des Rests  $R^1$  ausgewählt aus der  
Gruppe bestehend aus Pyrrolidinon, Piperidinon, Piperazinon und Morpholinon.

Besonders bevorzugt bedeutet  $R^1$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -  
25 Alkynyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{5-7}$ -Cycloalkenyl,  $C_{1-6}$ -Alkyloxy,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyloxy oder  
Cyan, wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen eine oder zwei Methylenheiten  
unabhängig voneinander durch O oder CO ersetzt und Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Reste  
teilweise oder vollständig fluoriert sein können.

30 Beispiele der ganz besonders bevorzugten  $R^1$  sind Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl,  
Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Ethinyl, Methoxy, Cyclopentyloxy und Cyan.

Bevorzugte Bedeutungen des Rests  $R^2$  sind Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl,  
Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy, Cyan, Nitro und durch 1 bis 3 Fluoratome  
35 substituiertes Methyl.

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Rests  $R^2$  sind Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy und Methyl, insbesondere Wasserstoff und Methyl.

Für den Fall, dass  $R^1$  und  $R^2$  an zwei miteinander benachbarte C-Atome des Phenylrings  
 5 gebunden sind, können  $R^1$  und  $R^2$  derart miteinander verbunden sein, dass  $R^1$  und  $R^2$   
 zusammen vorzugsweise eine  $C_{3-4}$ -Alkylen- oder Butadienylen-Brücke bilden, in der eine oder  
 zwei Methylenheiten unabhängig voneinander durch O,  $NR^N$  oder CO ersetzt sein können,  
 und in der im Falle einer Butadienylen-Brücke eine Methingruppe durch ein N-Atom ersetzt  
 sein kann. Bevorzugt bilden hierbei die miteinander verbundenen Reste  $R^1$  und  $R^2$   
 10 zusammen mit dem Phenylring, mit dem diese verbunden sind, ein bicyclisches Ringsystem  
 ausgewählt aus Indan, Dihydroindol, Dihydrobenzofuran, Tetrahydrochinolin,  
 Dihydrochinolinon, Tetrahydroisochinolin, Dihydroisochinolinon, Tetrahydronaphthalin,  
 Naphthalin, Chinolin und Isochinolin.

15 Der Substituent  $R^3$  weist die eingangs aufgeführten Bedeutungen auf. Für den Fall, dass  $R^3$   
 an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet  $R^3$  vorzugsweise nicht Halogen oder Alkyl-, Cycloalkyl-,  
 Cycloalkenyl- oder Arylsulfanyl.

Wie eingangs definiert, kann der Rest  $R^3$  mit dem Cyclus Cy über eine Einfachbindung oder  
 20 eine Doppelbindung verbunden sein. Für beide Varianten werden nachfolgend die  
 bevorzugten Bedeutungen angegeben.

Ist der Rest  $R^3$  über eine Einfachbindung an Cy gebunden, so bedeutet  $R^3$  vorzugsweise  
 Wasserstoff, Fluor, Chlor,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkynyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-}$   
 25  $_{10}$ -Cycloalkyl-methyl,  $C_{5-10}$ -Cycloalkenyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkenyl-methyl, Aryl, Heteroaryl,  $C_{1-4}$ -  
 Alkylcarbonyl, Aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -  
 Alkoxy carbonyl, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl,  $C_{1-4}$ -  
 Alkylcarbonylamino,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyloxy,  $C_{5-10}$ -Cycloalkenyloxy, Aryloxy,  
 Heteroaryloxy,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfanyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkylsulfanyl,  $C_{3-}$   
 30  $_{10}$ -Cycloalkylsulfonyl,  $C_{5-10}$ -Cycloalkenylsulfanyl,  $C_{5-10}$ -Cycloalkenylsulfonyl, Hydroxy oder  
 Cyan, und

für den Fall, dass  $R^3$  an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet  $R^3$  vorzugsweise Wasserstoff,  
 Cyan,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkynyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{5-}$   
 35  $_{6}$ -Cycloalkenyl,  $C_{5-6}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl, Heteroaryl- $C_{1-}$   
 $_{3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl  
 oder Heteroarylsulfonyl,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

5

wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann,

10

wobei die Begriffe Aryl und Heteroaryl wie zuvor definiert sind und Aryl- und Heteroaryl-Gruppen unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können.

15

Bedeutet die Gruppe R<sup>3</sup> einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Rest, in dem eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sind, so sind bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R<sup>3</sup> ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranonyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyranonyl und Dioxanyl.

20

Bedeutet die Gruppe R<sup>3</sup> einen N-Heterocycloalkyl-Rest, in dem eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt ist, so sind bevorzugte Bedeutungen des Rests R<sup>3</sup> ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidinon, Piperidinon, Piperazinon und Morpholinon.

25

Besonders bevorzugte Bedeutungen von R<sup>3</sup> sind Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyloxy, Phenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxycarbonyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylmethyl, Phenyloxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl, Pyrrolidinon-N-yl, Pyrazolyl, Tetrazolyl und Hydroxy, und

30

für den Fall, dass R<sup>3</sup> an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet R<sup>3</sup> besonders bevorzugt Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl,

35

wobei in den Cycloalkylgruppen eine oder zwei Methyleneinheiten unabhängig voneinander durch O oder CO ersetzt und Alkylreste teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und wobei der Phenyl-Rest ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten L substituiert sein kann.

Ganz besonders bevorzugte Reste  $R^3$  sind Wasserstoff, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert-Butyl, 2-Methylpropyl, Phenyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Cyclopentyloxy, Methoxycarbonyl, N-Pyrrolidinonyl, 1H-Pyrazol-1-yl, 2H-Tetrazol-5-yl und 2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl, und

für den Fall, dass  $R^3$  an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet  $R^3$  ganz besonders bevorzugt Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert-Butyl, 2-Methylpropyl oder Methylcarbonyl.

10 Ist der Rest  $R^3$  über eine Doppelbindung an Cy gebunden, so besitzt  $R^3$  eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe Y.

Die Gruppe Y bedeutet vorzugsweise Sauerstoff, Methyliden, Fluormethyliden,  $C_{1-6}$ -Alkylmethyliden,  $C_{2-6}$ -Alkinylmethyliden,  $C_{2-6}$ -Alkenylmethyliden,  $C_{3-7}$ -Cycloalkylmethyliden oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyliden,

wobei die vorstehend genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyliden-Reste teilweise oder vollständig fluoriert und unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl substituiert sein können, und

wobei die zuvor angeführte unsubstituierte Methylidengruppe oder die zuvor angeführten einfach substituierten Methylidengruppen zusätzlich einfach mit Fluor,  $C_{1-3}$ -Alkyl, Trifluormethyl oder Cyan substituiert sein können, und

25 wobei eine unmittelbar an die Methylidengruppe gebundene Methylengruppe durch CO, COO oder  $CON^R$  ersetzt sein kann, und

wobei in einer Cycloalkyliden-Gruppe eine Methylengruppe durch O, S oder  $NR^N$  oder eine Ethylengruppe durch  $-NR^N-CO-$ ,  $-CO-NR^N-$ ,  $-O-CO-$  oder  $-CO-O-$  ersetzt sein kann.

Für den Fall, dass in einer Cycloalkyliden-Gruppe eine Methylengruppe durch O, S oder  $NR^N$  oder eine Ethylengruppe durch  $-NR^N-CO-$ ,  $-CO-NR^N-$ ,  $-O-CO-$  oder  $-CO-O-$  ersetzt ist, ist die Bedeutung solch einer substituierten Cycloalkyliden-Gruppe vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dihydrofuranyliden, Dihydropyranyliden, Dihydrothiophenyliden, Pyrrolidinyliden, Piperidinyliden, Dihydrofuranonyliden, Dihydropyranonyliden, Pyrrolidinonyliden, N-Methylpyrrolidinonyliden, Piperidinonyliden und N-Methylpiperidinonyliden.

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Y sind Sauerstoff, Methyliden, Fluormethyliden, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-methyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-methyliden und C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyliden, wobei die zuvor angeführte unsubstituierte Methylidengruppe oder die zuvor angeführten  
5 einfach substituierten Methylidengruppen zusätzlich einfach mit Fluor substituiert sein können.

Beispiele der ganz besonders bevorzugten Bedeutungen der Gruppe Y sind Sauerstoff, Difluormethyliden, Ethyliden, Isobutyliden, Cyclopentyl-methyliden und Cyclopentyliden.  
10

Sind in den Resten oder Gruppen X, Y, R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Ringe vorhanden, in denen zwei Methylengruppen durch O oder S ersetzt sind oder durch CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sind, so sind diese Methylengruppen vorzugsweise nicht unmittelbar miteinander verbunden. Sind jedoch zwei Methylengruppen durch O und CO ersetzt, so  
15 können diese unmittelbar miteinander verbunden sein, so dass eine -O-CO- oder -CO-O- Gruppe gebildet wird. Für den Fall, dass X, Y, R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Gruppe mit ein oder zwei erfindungsgemäß ersetzten Methylengruppen ist, so bedeutet die betreffende Gruppe X, Y, R<sup>1</sup> bzw. R<sup>3</sup> vorzugsweise eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Gruppe, in der eine Methylengruppe durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt oder eine  
20 Ethylengruppe durch -O-CO- oder -CO-O- ersetzt ist.

Nachfolgend werden Bedeutungen weiterer Reste und Substituenten angegeben, die gemäß der allgemeinen Formel I, der Formeln I.1 und I.2 als auch gemäß der zuvor beschriebenen Ausführungsformen als bevorzugt anzusehen sind:  
25

Bevorzugte Bedeutungen des Rests R<sup>4</sup> sind Wasserstoff, Methyl und Fluor, insbesondere Wasserstoff. Für den Fall, dass R<sup>4</sup> an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet R<sup>5</sup> bevorzugt Wasserstoff oder Methyl.

Für den Fall, dass R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> an dem selben C-Atom von Cy gebunden sind, können R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> derart miteinander verbunden sein, dass R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen vorzugsweise eine C<sub>4-5</sub>-Alkylen-Brücke bilden, in der eine oder zwei Methyleneinheiten unabhängig voneinander durch O, NR<sup>N</sup> oder CO ersetzt sein können. Bevorzugt bilden hierbei die miteinander verbundenen Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom von Cy, mit dem diese  
35 verbunden sind, einen Ring ausgewählt aus Cyclopentan, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Dioxolan, Dithiolan, Cyclohexan, Piperidin,

Piperidinon, Tetrahydropyran, Tetrahydropyranon, Dithian und Dioxan, insbesondere Dioxolan.

Für den Fall, dass  $R^3$  und  $R^4$  an zwei benachbarte C-Atome des Cyclus Cy gebunden sind, können  $R^3$  und  $R^4$  derart miteinander verbunden sein, dass  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit den beiden genannten benachbarten Atomen des Cyclus Cy vorzugsweise einen anellierten Cyclohexan-, Benzol- oder Cyclopentadien-Ring bilden, in dem eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S oder  $NR^N$  und/oder eine oder zwei Methingruppen durch N ersetzt sein können, und der ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl oder im Falle eines aromatischen anellierten Rings ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten L substituiert sein kann.

Bevorzugt bilden hierbei die miteinander verbundenen Reste  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit den beiden genannten benachbarten Atomen des Cyclus Cy einen anellierten Cyclohexan-, Benzol-, Furan-, Thiophen- oder Pyrrol-Ring, insbesondere Cyclohexan- oder Benzol-Ring, der ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl oder im Falle eines aromatischen anellierten Rings ausgewählt aus Benzol, Furan, Thiophen oder Pyrrol ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten L substituiert sein kann.

Bevorzugte Bedeutungen des Rests  $R^5$  sind Wasserstoff, Methyl und Fluor, insbesondere Wasserstoff. Für den Fall, dass  $R^5$  an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet  $R^5$  bevorzugt Wasserstoff oder Methyl.

Für den Fall, dass  $R^4$  und  $R^5$  miteinander verbunden sind und mit 2, 3 oder 4 Atomen des Cyclus Cy einen anellierten oder verbrückten Bicyclus bilden, bedeuten  $R^4$  und  $R^5$  zusammen vorzugsweise eine  $C_{2-4}$ -Alkylen-Brücke, in der eine oder zwei Methyleneinheiten unabhängig voneinander durch O,  $NR^N$  oder CO ersetzt sein können. Bevorzugt bilden hierbei die miteinander verbundenen Reste  $R^4$  und  $R^5$  zusammen mit Cy einen bicyclischen Ring ausgewählt aus Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[2.2.2]octan, Bicyclo[3.2.1]octan, Octahydroinden und Decalin, in denen eine oder zwei Methyleneinheiten unabhängig voneinander durch O,  $NR^N$  oder CO ersetzt sein können. Besonders bevorzugt bilden hierbei die miteinander verbundenen Reste  $R^4$  und  $R^5$  zusammen mit Cy ein Bicyclo[3.2.1]octan-System.

Sind in den zuvor angeführten bicyclischen Ringen eine oder zwei Methylenheiten unabhängig voneinander durch O, NR<sup>N</sup> oder CO ersetzt, so sind hierbei bevorzugte Bedeutungen Decahydrochinolin, Decahydroisochinolin, Octahydrochinolinon, Octahydroisochinolinon, Decahydrochinoxalin, Octahydrochinoxalinon, Octahydrobenzoxazin.

5

Bevorzugte Bedeutungen des Rests R<sup>6</sup> sind Wasserstoff, Methyl und Fluor, insbesondere Wasserstoff. Für den Fall, dass R<sup>6</sup> an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet R<sup>6</sup> bevorzugt Wasserstoff oder Methyl.

10

Für den Fall, dass die Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> miteinander verbunden sind, bilden diese zusammen vorzugsweise eine C<sub>4-5</sub>-Alkantriy-Brücke, die zusammen mit dem Cyclus Cy ein tricyclisches System bildet, wobei die Alkantriy-Brücke ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein kann, und in der eine oder zwei

15

Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, CO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>N</sup> ersetzt sein können. Vorzugsweise bildet hierbei die C<sub>4-5</sub>-Alkantriy-Brücke zusammen mit dem Cyclus Cy ein tricyclisches System ausgewählt aus Tricyclononan, Tricyclodekan und Tricycloundekan, besonders bevorzugt Adamantan, das unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus

20

Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein kann.

Bevorzugte Bedeutungen des Rests Z sind -O-, -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH=, -NR<sup>N</sup>-, und -CO-, insbesondere -O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH= und -CO-, ganz besonders bevorzugt -CH<sub>2</sub>-.

25

Die Substituenten R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise Wasserstoff, (C<sub>1-8</sub>-Alkyl)oxycarbonyl-, (C<sub>1-18</sub>-Alkyl)carbonyl, Benzoyl, insbesondere Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)oxycarbonyl-, (C<sub>1-8</sub>-Alkyl)carbonyl, besonders bevorzugt Wasserstoff, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylcarbonyl oder Ethylcarbonyl. Ganz besonders bevorzugt bedeuten R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> und R<sup>7c</sup> Wasserstoff.

30

Die Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> und R<sup>7c</sup> eine erfindungsgemäße, von Wasserstoff verschiedene Bedeutung aufweisen, beispielsweise C<sub>1-8</sub>-Alkylcarbonyl, eignen sich bevorzugt als Zwischenprodukte bei der Synthese von Verbindungen der Formel I in denen R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup> und R<sup>7c</sup> Wasserstoff bedeuten.

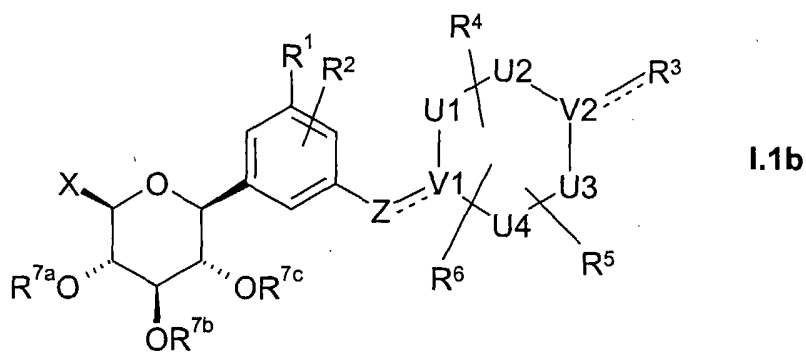
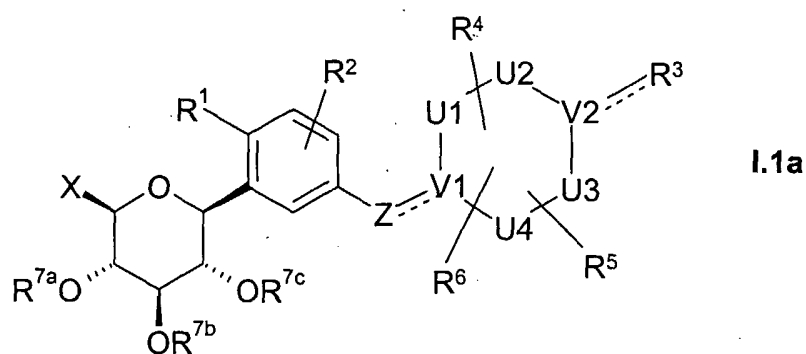
35

Die Substituenten L sind unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy,

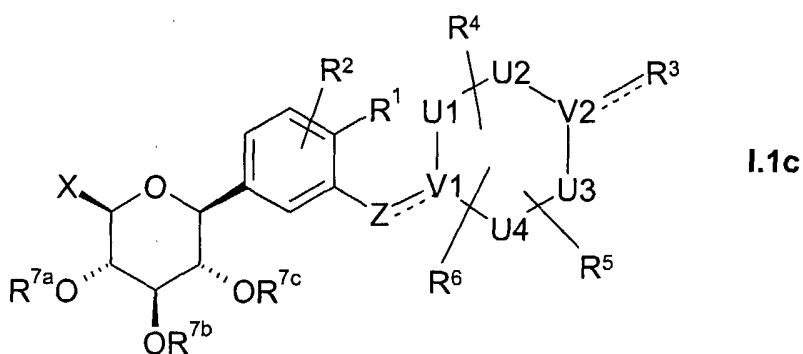
Difluormethoxy, Trifluormethoxy und Cyan, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy und Difluormethoxy. Falls der Substituent L mit einem N-Atom verbunden ist, sind bevorzugte Bedeutungen L ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Difluormethyl und Trifluormethyl.

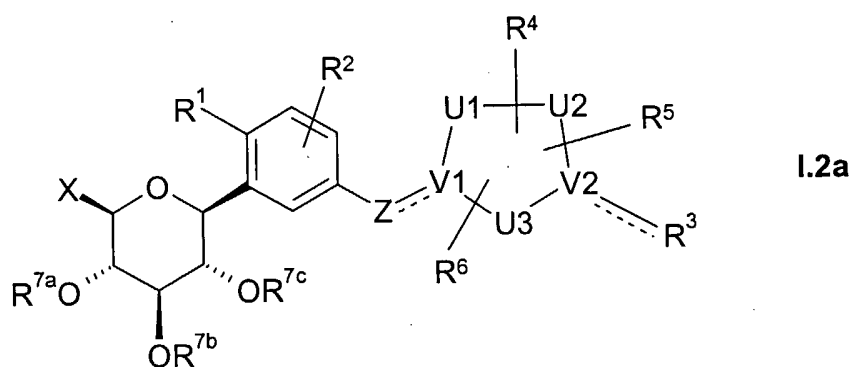
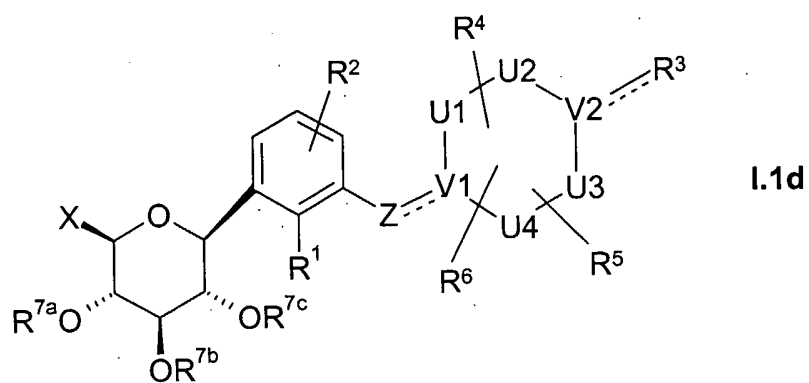
5

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ausgewählt aus der Gruppe der Formeln I.1a bis I.1d und 1.2a bis 1.2d, insbesondere der Formel I.1c und 1.2c:

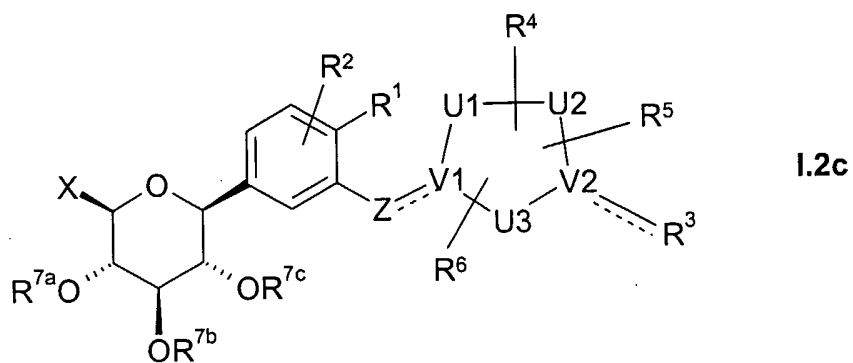
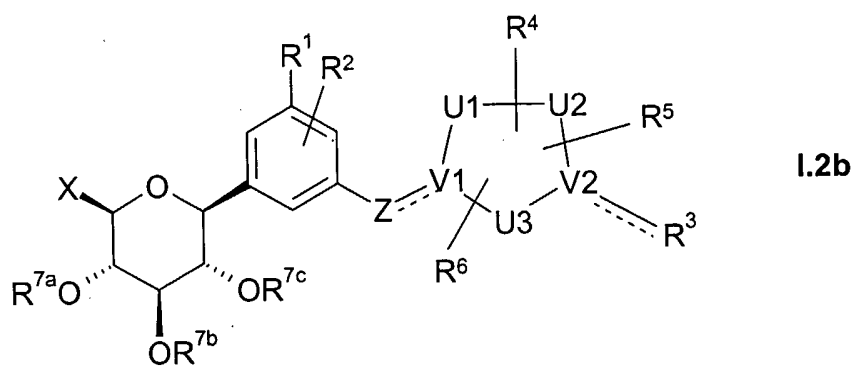


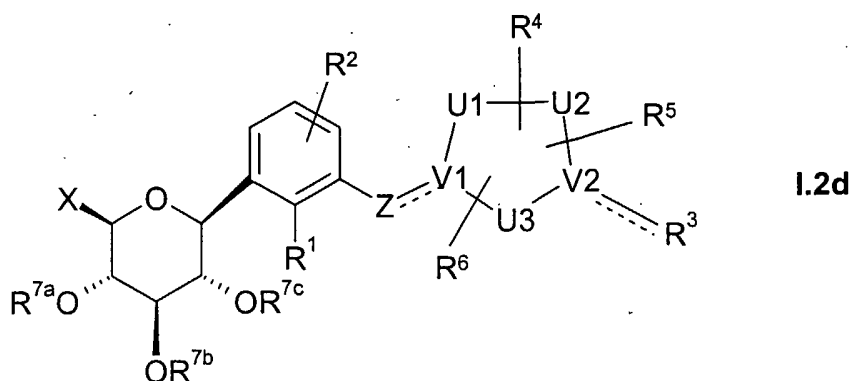
10





5





in denen

5

V1, V2 unabhängig voneinander C oder N bedeuten,

U1, U2,

U3, U4 unabhängig voneinander C, N, O, CO oder SO<sub>2</sub> bedeuten,

10

mit der Maßgabe, dass in dem durch die Gruppen U und V gebildeten Ring maximal 2 Heteroatome ausgewählt aus N und O vorhanden sind, wobei diese Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und maximal eine Gruppe ausgewählt aus CO und SO<sub>2</sub> vorhanden ist, und verbleibende freie chemische Bindungen an C- und N-Atomen mit

15

Wasserstoff abgesättigt sind; und

in denen R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, X, Z, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> wie zuvor definiert sind.

Vorzugsweise bedeuten in den Formeln I.1a bis I.1d

20

V1, V2 unabhängig voneinander C oder N,

U1, U2,

U3, U4 unabhängig voneinander C, N oder O,

25

mit der Maßgabe, dass in dem durch die Gruppen U und V gebildeten Ring keine, ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus N und O vorhanden sind, wobei diese Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und verbleibende freie chemische Bindungen an C- und N-Atomen mit Wasserstoff abgesättigt sind.

30

Vorzugsweise bedeuten in der Formel 1.2a bis 1.2d

V1, V2 unabhängig voneinander C oder N,

5 U1, U2, U3 unabhängig voneinander C, N oder O,

mit der Maßgabe, dass in dem durch die Gruppen U und V gebildeten Ring keine Heteroatome oder ein Heteroatom ausgewählt aus N und O vorhanden ist, wobei verbleibende freie chemische Bindungen an C- und N-Atomen mit Wasserstoff abgesättigt  
10 sind.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formeln I.1a, I.1b, I.1c und I.1d, insbesondere der Formel I.1c, in denen die Gruppen U1, U2, U3, U4, V1 und V2 Kohlenstoff bedeuten, d.h. der durch die Gruppen U und V gebildete Cyclohexan  
15 bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formeln I.1a bis I.1d bzw. 1.2a bis 1.2d, insbesondere der Formel I.1c und 1.2c, in denen die Reste X, Z, R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> die zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen, insbesondere in denen  
20

X gemäß einer ersten Ausführungsform Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl bedeutet, wobei Alkyl-Reste ein- oder mehrfach  
25 fluoriert oder einfach mit Chlor oder Cyan substituiert sein können und X in der Bedeutung Alkyl mit 2 oder mehr C-Atomen einen Hydroxy-Substituenten aufweisen kann; besonders bevorzugt bedeutet X Wasserstoff, Cyan, Methyl, Ethyl, Propyl, Fluormethyl, Trifluormethyl, Cyanmethyl, 1-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methylethyl, 2-Hydroxyethyl, Prop-2-enyl, Prop-2-ynyl, Methylcarbonyl, Aminocarbonyl,  
30 Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl; oder

gemäß einer zweiten Ausführungsform C<sub>1-4</sub>-Alkyloxymethyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxymethyl oder Aryloxymethyl bedeutet, wobei unter Aryl eine Phenyl- oder Naphthylgruppe,  
35 insbesondere Phenyl zu verstehen ist, welche ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten L substituiert sein kann, besonders bevorzugt bedeutet X Cyclopentyloxymethyl, Isopropoxymethyl, Ethoxymethyl oder Methoxymethyl; oder

gemäß einer dritten Ausführungsform C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanylmethyl oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylsulfanylmethyl bedeutet, besonders bevorzugt bedeutet X Methylsulfanylmethyl, Isopropylsulfanylmethyl oder Cyclopentylsulfanylmethyl; oder

5

gemäß einer vierten Ausführungsform Brommethyl, Iodmethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxymethyl oder Phenylsulfonyloxymethyl, wobei die vorstehend genannten Alkyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert sein können und wobei die vorstehend genannten Phenyl-Gruppen ein- oder zweifach mit gleichen oder

10 verschiedenen Resten L substituiert sein können, wobei L vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom und Methyl; besonders bevorzugt bedeutet X Tolylsulfonyloxymethyl, Phenylsulfonyloxymethyl, Trifluormethylsulfonyloxymethyl, Brommethyl oder Iodmethyl;

15 R<sup>1</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy oder Cyan bedeutet, wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen eine oder zwei Methylenheiten unabhängig voneinander durch O oder CO ersetzt und Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert sein können; besonders bevorzugt Wasserstoff,

20 Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Ethinyl, Methoxy, Cyclopentyl- oder Cyan bedeutet; und

R<sup>3</sup> (1) Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylmethyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy, Phenyl, Phenyloxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxycarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl, Pyrrolidinon-N-yl, Pyrazolyl, Tetrazolyl und Hydroxy, und für den Fall, dass R<sup>3</sup> an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet R<sup>3</sup> besonders bevorzugt Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl, wobei in den Cycloalkylgruppen eine oder zwei Methylenheiten unabhängig voneinander durch O oder CO ersetzt und Alkylreste teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und wobei der Phenyl-Rest ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten L substituiert sein kann; besonders bevorzugt bedeutet R<sup>3</sup> Wasserstoff, Cyan, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert-Butyl, 2-Methylpropyl, Phenyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Cyclopentyl- oder Methoxycarbonyl, N-Pyrrolidinonyl, 1H-Pyrazol-1-yl, 2H-Tetrazol-5-yl und 2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl, und für den Fall, dass R<sup>3</sup> an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet R<sup>3</sup> ganz besonders bevorzugt Wasserstoff,

25

30

35

Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert. Butyl, 2-Methylpropyl oder Methylcarbonyl; oder

(2)



bedeutet, und

5

Y

(1) Sauerstoff bedeutet; oder

(2) Methyliden, Fluormethyliden, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-methyliden, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl-methyliden, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-methyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-methyliden oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyliden bedeutet,

10

wobei die vorstehend genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkyliden-Reste teilweise oder vollständig fluoriert und unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können,

15

wobei die zuvor angeführte unsubstituierte Methylidengruppe oder die zuvor angeführten einfach substituierten Methylidengruppen zusätzlich einfach mit Fluor, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl oder Cyan substituiert sein können, und

20

wobei eine unmittelbar an die Methylidengruppe gebundene Methylengruppe durch CO, COO oder CON<sup>R</sup> ersetzt sein kann, und

25

wobei in einer Cycloalkyliden-Gruppe eine Methylengruppe durch O, S oder NR<sup>N</sup> oder eine Ethylengruppe durch -NR<sup>N</sup>-CO-, -CO-NR<sup>N</sup>-, -O-CO- oder -CO-O- ersetzt sein kann;

30

besonders bevorzugt bedeutet Y hierbei Methyliden, Fluormethyliden, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-methyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-methyliden oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyliden, wobei die zuvor angeführte unsubstituierte Methylidengruppe oder die zuvor angeführten einfach substituierten Methylidengruppen zusätzlich einfach mit Fluor substituiert sein können;

35

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy, Cyan, Nitro oder durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl bedeutet, besonders bevorzugt Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy oder Methyl, insbesondere

Wasserstoff oder Methyl bedeutet, und

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>,

R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Fluor, insbesondere Wasserstoff bedeutet, und für den Fall, dass der Substituent an ein N-Atom gebunden ist, jeweils unabhängig Wasserstoff oder Methyl bedeutet; oder

die Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sind miteinander unter Bildung einer C<sub>4-5</sub>-Alkantriy-Brücke verbunden und bilden zusammen mit dem Cyclus Cy ein tricyclisches System ausgewählt aus Tricyclononan, Tricyclodekan und Tricycloundekan, besonders bevorzugt Adamantan, das unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein kann;

Z -O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH= oder -CO- bedeutet; ganz besonders bevorzugt -O- oder -CH<sub>2</sub>- bedeutet, und

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>,

R<sup>7c</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1-8</sub>-Alkyl)oxycarbonyl-, (C<sub>1-18</sub>-Alkyl)carbonyl oder Benzoyl, insbesondere Wasserstoff oder (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)oxycarbonyl-, (C<sub>1-8</sub>-Alkyl)carbonyl bedeuten, besonders bevorzugt Wasserstoff, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylcarbonyl oder Ethylcarbonyl, ganz besonders bevorzugt Wasserstoff bedeuten, und

R<sup>N</sup> unabhängig voneinander H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeuten,

L unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und Cyan bedeuten, und falls L an ein N-Atom gebunden ist, unabhängig voneinander C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl;

einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze.

Gemäß einer Variante der zuvor angeführten Ausführungsformen sind diejenigen Verbindungen auch bevorzugt, in denen die cyclische Gruppe Cy, die den Substituenten R<sup>3</sup> trägt, mindestens einen weiteren, von Wasserstoff verschiedenen Substituenten R<sup>4</sup> und/oder

R<sup>5</sup> aufweist. Nach dieser Variante sind diejenigen Verbindungen auch bevorzugt, die einen Substituenten R<sup>4</sup> in der Bedeutung Methyl oder Fluor aufweisen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ausgewählt aus der Gruppe :

- 5
- (a) 1-Chlor-4-(6-deoxy-6-fluor-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol,
  - (b) 1-Chlor-4-(6-deoxy-6-fluor-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexylmethyl)-benzol,
  - 10 (c) 1-Chlor-4-(6-deoxy-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol,
  - (d) 1-Chlor-4-(6-deoxy-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexylmethyl)-benzol
  - (e) 1-Chlor-4-(6-deoxy-6-cyan-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol
  - (f) 1-Chlor-4-(6-deoxy-6-cyan-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexylmethyl)-benzol
  - 15 (g) 1-Chlor-4-(6-deoxy-6-methylsulafnyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol
  - (h) 1-Chlor-4-(6-deoxy-6-methylsulfanyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexylmethyl)-benzol
  - 20 (i) 1-Chlor-4-(6-deoxy-6-methoxy-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexylmethyl)-benzol

einschließlich deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Gemische.

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

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

30

Die austauschbar verwendeten Bezeichnungen "teilweise oder vollständig fluoriert sein kann" und "ein oder mehrfach fluoriert sein kann" bedeuten, dass die so bezeichnete Gruppe nicht fluoriert ist oder einen oder mehrere Fluor-Substituenten aufweist, wobei dies auch die vollständige Fluorierung der bezeichneten Gruppe mit einschließt.

35

Die Bezeichnung C<sub>1-n</sub>-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..

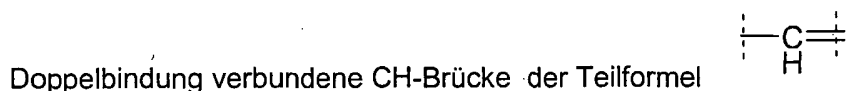
Die Bezeichnung Methylen bedeutet eine  $-CH_2-$ -Gruppe und die Bezeichnung Methin bedeutet  
5 eine CH-Gruppe.

Die Bezeichnung Methyliden bedeutet einen über eine Doppelbindung verbundenen Rest der



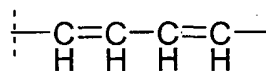
10 Die Bezeichnung  $C_{1-n}$ -Alkyl-methyliden bedeutet eine Methyliden-Gruppe, in der ein Wasserstoff-Atom durch eine  $C_{1-n}$ -Alkyl-Gruppe substituiert ist.

Die Bezeichnung Methanylyliden bedeutet eine über eine Einfachbindung und eine



15

Die Bezeichnung "Butadienylen" bedeutet die Gruppe



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  $C\equiv C$ -  
20 Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl, 4-Methyl-pent-2-yl etc.. Sofern nicht anders angegeben sind Alkynyl-Gruppen über das C-Atom in Position 1 mit dem Rest des Moleküls verbunden. Daher sind Bezeichnungen wie 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, etc.  
25 gleichbedeutend mit den Bezeichnungen 1-Propin-1-yl, 2-Propin-1-yl, 1-Butin-1-yl, etc.. Dies gilt in analoger Anwendung auch für  $C_{2-n}$ -Alkenyl-Gruppen.

Der Begriff  $C_{1-n}$ -Alkoxy oder  $C_{1-n}$ -Alkyloxy bezeichnet eine  $C_{1-n}$ -Alkyl-O-Gruppe, worin  $C_{1-n}$ -  
30 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..

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-

5 Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

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, Decalin,

10 Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbornyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Vorzugsweise umfasst der Begriff  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl gesättigte monocyclische Gruppen.

Der Begriff  $C_{3-n}$ -Cycloalkyloxy bezeichnet eine  $C_{3-n}$ -Cycloalkyl-O-Gruppe, worin  $C_{3-n}$ -Cycloalkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyloxy,

15 Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Cycloheptyloxy, etc..

Der Begriff  $C_{5-n}$ -Cycloalkenyl bezeichnet eine  $C_{5-n}$ -Cycloalkyl-Gruppe, die wie oben definiert ist und zusätzlich mindestens eine ungesättigte C=C-Doppelbindung aufweist.

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

Der Begriff Tri-( $C_{1-4}$ -alkyl)silyl umfasst Silyl-Gruppen, die gleiche oder zwei oder drei verschiedene Alkylgruppen aufweisen.

25

Der Begriff Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino umfasst Amino-Gruppen, die gleiche oder zwei verschiedene Alkylgruppen aufweisen.

Der Begriff Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 6

30 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt. Beispiele solcher Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-Gruppen sind N-Pyrrolidinyl und N-Piperidinyl.

Der Begriff N-Heterocycloalkyl bezeichnet einen gesättigten carbocyclischen Ring, der eine

35 Imino-Gruppe im Ring aufweist, und der zusätzlich eine weitere gegebenenfalls substituierte Imino-Gruppe oder ein O- oder S-Atom im Ring aufweisen kann. Unter einer Imino-Gruppe

wird die Gruppe -NH- verstanden. Beispiele solcher N-Heterocycloalkyl-Gruppen sind Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Alkyl-piperazin und Morpholin.

Falls in Gruppen, beispielsweise in X, R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup>, vorkommende Alkyl-Reste substituiert, beispielsweise fluoriert, sein können, so umfasst dies nicht nur Alkyl-Reste in den Gruppen die unmittelbar Alkyl bedeuten, sondern auch in anderen, Alkyl-Reste aufweisenden Bedeutungen, wie beispielsweise Alkoxy, Alkylcarbonyl, Alkoxyalkyl, etc.. So umfasst beispielsweise X, R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> in der Bedeutung Alkoxy, wobei Alkylreste teilweise oder vollständig fluoriert sein können, auch Difluormethoxy und Trifluormethoxy.

10

Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer cyclischen Gruppe, beispielsweise einer Phenylgruppe oder in der Gruppe Cy, eine Bindung eines Substituenten zur Mitte der cyclischen Gruppe hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position der cyclischen Gruppe gebunden sein kann. So können an eine Methylengruppe der cyclischen Gruppe auch zwei Substituenten gebunden sein.

15

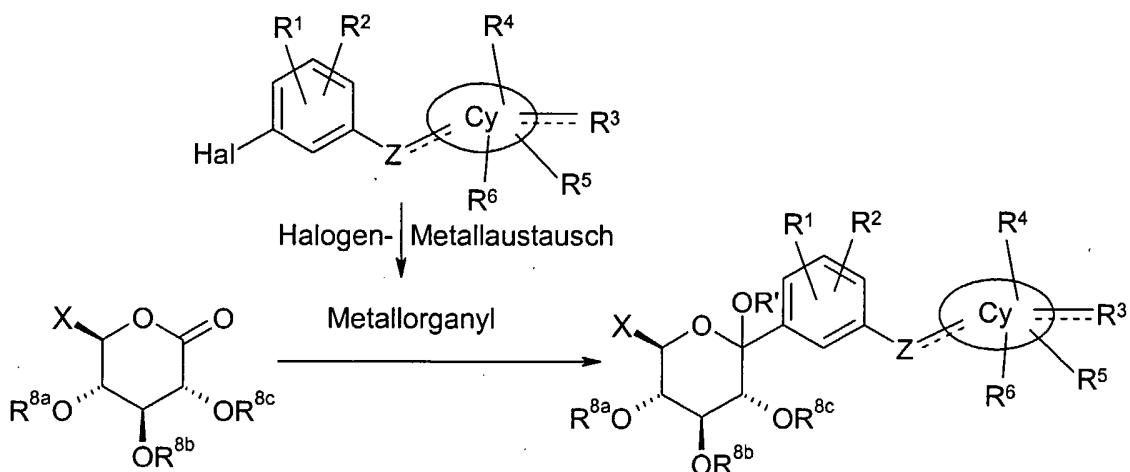
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

20

Die nachfolgend beschriebenen D-Xylose-Derivate können aus D-Gluconolacton oder eines Derivats davon durch Addition der gewünschten Arylgruppe in Form einer Organometallverbindung (Schema 1) aufgebaut werden.

25

Schema 1: Addition einer Organometallverbindung an ein Gluconolacton

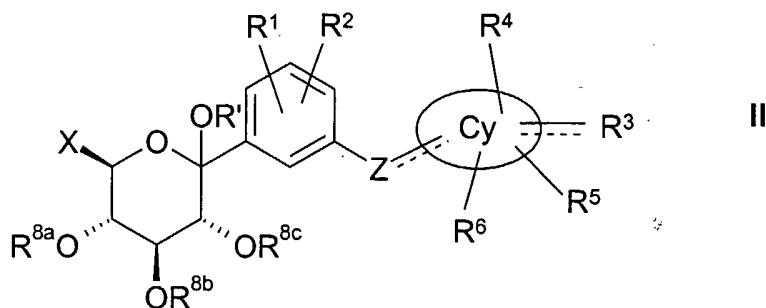


Die Reaktion gemäß Schema 1 wird am besten ausgehend von mit Chlor-, Brom- oder Iodsubstituierten Aromaten durchgeführt. Daraus kann die entsprechende Organometallverbindung entweder über einen so genannten Halogen-Metall-Austausch oder über eine Insertion des Metalls in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung hergestellt werden. Der Halogen-Metallaustausch kann beispielweise mit einer Organolithiumverbindung wie z.B. n-, sec- oder tert-Butyllithium durchgeführt werden und liefert dabei den entsprechenden lithiierten Aromaten. Die analoge Magnesiumverbindung kann ebenfalls über einen Halogen-Metallaustausch mit einer geeigneten Grignard-Verbindung wie z.B. Isopropylmagnesiumbromid oder Diisopropylmagnesium generiert werden. Die Reaktionen werden vorzugsweise zwischen 0 und -100°C, besonders bevorzugt zwischen -30 und -80°C in Lösungsmitteln wie beispielsweise Ether, Tetrahydrofuran, Toluol, Hexan oder Methylenchlorid durchgeführt. Die so erhaltenen Magnesium- bzw. Lithium-Verbindungen können mit Metallsalzen, wie z.B. Certrichlorid, zu weiteren zur Addition geeigneten Organometallverbindungen ummetalliert werden. Alternativ können die Organometallverbindungen auch durch Insertion eines Metalls in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung eines Arylchlorids, -bromids oder -iodids dargestellt werden. Hierzu eignen sich Metalle wie z.B. Lithium oder Magnesium. Die Addition der Organometallverbindungen an das Gluconolacton bzw. Derivaten davon erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und -100°C, besonders bevorzugt bei -30 bis -80°C. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Ether, Toluol, Methylenchlorid, Hexan, Tetrahydrofuran oder Gemische daraus (siehe M. Schlosser, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994).

Die Synthese der aromatischen Reste sind Standardtransformationen in der Organischen Chemie und gehören zum allgemeinen Fachwissen oder sind zumindest aus der Fachliteratur als Methoden in der organischen Synthese bekannt und für den Fachmann im Hinblick auf die erfindungsgemäßen Verbindungen ohne Weiteres anwendbar (siehe u.a. J. March, Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure, 4. Edition, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1992 und darin zitierte Literatur).

Die in den zuvor beschriebenen Synthesen als Edukte einzusetzenden D-Xylose-Derivate können aus D-Glucose durch Ersatz der 6-Hydroxygruppe oder geeignete Derivatisierung der 6-Hydroxygruppe und anschließender Substitution mit dem gewünschten Rest zugänglich gemacht werden. Solche Transformationen gehören zum allgemeinen Fachwissen oder sind zumindest aus der Fachliteratur als Methoden in der organischen Synthese bekannt und für den Fachmann im Hinblick auf die erfindungsgemäßen Verbindungen ohne weiteren anwendbar.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I wird gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



5

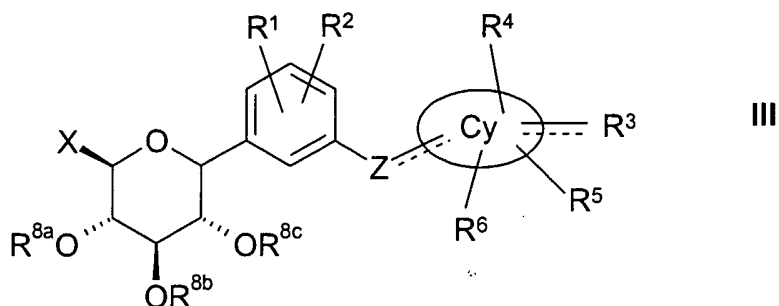
in der X, Z, Cy und R', R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> wie zuvor definiert sind und

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> und R<sup>8c</sup> wie zuvor definiert sind und beispielsweise unabhängig voneinander Acetyl,  
 10 Pivaloyl, Benzoyl, tert-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Trialkylsilyl, Benzyl oder  
 substituiertes Benzyl bedeuten,

mit einem Reduktionsmittel in Gegenwart einer Säure umgesetzt.

15 Für die Umsetzung eignen sich als Reduktionsmittel beispielsweise Silane, wie Triethyl-,  
 Tripropyl-, Triisopropyl- oder Diphenylsilan, Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid,  
 Zinkborhydrid, Boran, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder  
 Samariumiodid. Die Reduktionen finden vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten Säure,  
 wie z.B. Salzsäure, Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Bortrifluoridetherat,  
 20 Trimethylsilyltriflat, Titan-tetrachlorid, Zinn-tetrachlorid, Scandiumtriflat oder Zinkiodid statt. In  
 Abhängigkeit vom Reduktionsmittel und der Säure kann die Reaktion in einem Lösungsmittel,  
 wie beispielsweise Methylenechlorid, Chloroform, Acetonitril, Toluol, Hexan, Diethylether,  
 Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethanol, Wasser oder Gemischen daraus bei Temperaturen  
 zwischen -60°C und 120°C durchgeführt werden. Ein besonders geeignete  
 25 Reagenzienkombination besteht beispielsweise aus Triethylsilan und Bortrifluorid-Etherat, die  
 zweckmäßigerweise in Acetonitril oder Dichlormethan bei Temperaturen von -60°C und 60°C  
 zum Einsatz kommt. Des Weiteren kann Wasserstoff in Gegenwart eines  
 Übergangsmetallkatalysators, wie z.B. Palladium auf Kohle oder Raney-Nickel, in  
 Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Methanol, Ethanol, Wasser oder  
 30 Essigsäure, für die dargestellte Transformation angewendet werden.

Alternativ werden zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren b) in einer Verbindung der allgemeinen Formel III



5

in der Cy, X, Z und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> wie zuvor definiert sind und R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> und R<sup>8c</sup> eine der zuvor definierten Schutzgruppen, wie z.B. eine Acyl-, Arylmethyl-, Acetal-, Ketal- oder Silylgruppe bedeuten, die Schutzgruppen abgespalten.

- 10 Die Abspaltung eines verwendeten Acyl-, Acetal- oder Ketal-Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Iso-  
 15 propanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in  
 20 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. 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.

Die Abspaltung eines Trimethylsilylrestes erfolgt beispielsweise in Wasser, einem wässrigen  
 Lösemittelgemisch oder einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol in Gegenwart  
 25 einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriummethylat. In  
 wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln eignen sich ebenfalls Säuren, wie z.B.  
 Salzsäure, Trifluoressigsäure oder Essigsäure. Zur Abspaltung in organischen  
 Lösungsmitteln, wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dichlormethan, eignen  
 sich auch Fluoridreagenzien, wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid.

30

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt 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  
5 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.

10 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.

15 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 wie u.a. oben beschrieben abgespalten werden.

20 Beispielsweise kommen als Schutzrest für eine Ethinylgruppe die Trimethylsilyl- oder Triisopropylgruppe in Betracht. Die 2-Hydroxisoprop-2-ylgruppe kann ebenfalls als Schutzgruppe Anwendung finden.

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

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.

30

Des Weiteren können die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I selektiv an einer Hydroxygruppe derivatisiert oder die Hydroxygruppe selbst substituiert werden.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs  
35 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.

5 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  
10 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.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen  
15 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  
20 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  
25 optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren 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  
30 beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

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

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind teilweise literaturbekannt oder können nach an sich literaturbekannten Verfahren sowie in Analogie zu den in den Beispielen beschriebenen Verfahren, gegebenenfalls unter  
5 zusätzlicher Einführung von Schutzresten, erhalten werden.

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  
10 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 04/063209 und WO 04/76470 beschriebenen Verfahren, kombiniert werden können.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische  
15 Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf natriumabhängige Glucose-Cotransporter SGLT, vorzugsweise SGLT2.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen können wie folgt geprüft werden:

20 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) oder alternativ eine HEK293 Zelllinie (ATCC No. CRL-1573), die stabil mit einem Expressionsvektor pZeoSV (Invitrogen, EMBL accession number L36849) transfiziert ist, der die cDNA für die kodierende Sequenz des humanen Natrium Glucose Cotransporters 2  
25 (Genbank Acc. No. NM\_003041) enthält (CHO-hSGLT2 bzw. HEK-hSGLT2). Diese Zelllinien transportieren Natrium-abhängig <sup>14</sup>C-markiertes alpha-Methyl-Glucopyranosid (<sup>14</sup>C-AMG, Amersham) in das Zellinnere.

Der SGLT-2 Assay wird wie folgt durchgeführt:

30 CHO-hSGLT2 Zellen werden in Ham's F12 Medium (BioWhittaker) mit 10% fötalem Kälberserum und 250 µg/ml Zeocin (Invitrogen), HEK293-hSGLT2 Zellen in DMEM Medium mit 10% fötalem Kälberserum und 250 µg/ml Zeocin (Invitrogen) kultiviert.

Die Zellen werden von den Kulturflaschen durch zweimaliges Waschen mit PBS und anschließende Behandlung mit Trypsin/EDTA abgelöst. Nachzugabe von Zellkulturmedium  
35 werden die Zellen abzentrifugiert, in Kulturmedium resuspendiert und in einem Casy-cell-counter gezählt. Anschließend werden 40.000 Zellen pro Loch in eine weiße, Poly-D-Lysin beschichtete 96-Loch Platte ausgesät und über Nacht bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Die Zellen

werden zweimal mit 250 µl Assaypuffer (Hanks Balanced Salt Solution, 137 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 2,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM MgSO<sub>4</sub> und 10 mM HEPES (pH7,4), 50 µg/ml Gentamycin) gewaschen. In jedes Loch werden dann 250 µl Assaypuffer und 5 µl Testverbindung hinzugegeben und für weitere 15 Minuten im Brutschrank inkubiert. Als Negativkontrolle werden 5 µl 10% DMSO eingesetzt. Durch Zugabe von 5 µl <sup>14</sup>C-AMG (0.05 µCi) in jedes Loch wird die Reaktion gestartet. Nach einer 2 stündigen Inkubation bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> werden die Zellen wiederum mit 250 µl PBS (20°C) gewaschen und anschließend durch Zugabe von 25 µl 0.1 N NaOH lysiert (5 min. bei 37°C). Pro Loch werden 200 µl MicroScint20 (Packard) hinzugefügt und für weitere 20 min bei 37°C inkubiert. Nach dieser Inkubation wird die Radioaktivität des aufgenommenen <sup>14</sup>C-AMG in einem Topcount (Packard) mittels eines <sup>14</sup>C-Szintillationsprogramms gemessen.

Zur Bestimmung der Selektivität gegenüber dem humanen SGLT1 wird ein analoger Test aufgebaut, in dem die cDNA für hSGLT1 (Genbank Acc. No. NM000343) statt der hSGLT2 cDNA in CHO-K1 bzw. HEK293 Zellen exprimiert wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können beispielsweise EC50-Werte unter 1000 nM, insbesondere unter 200 nM, besonders bevorzugt unter 50 nM aufweisen.

20

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die SGLT 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 behandeln und/oder vorbeugend zu behandeln, die durch eine Hemmung der SGLT Aktivität, insbesondere der SGLT-2 Aktivität beeinflusst werden können. Daher sind erfindungsgemäße Verbindungen insbesondere zur Prophylaxe 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, Ulcus, Makroangiopathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Hyperinsulinämie, Glukosestoffwechselstörung, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Bluthochdruck, chronisches Herzversagen, Ödeme, Hyperurikämie geeignet. Darüber hinaus 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

35

als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prophylaxe und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet.

Ganz besonders sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren  
5 physiologisch verträglichen Salze, zur Prophylaxe oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, und/oder diabetischen Komplikationen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung bei der Behandlung oder Prophylaxe  
10 erforderliche Dosierung hängt üblicherweise von der zu verabreichenden Verbindung, vom Patienten, von der Art und Schwere der Krankheit oder des Zustandes und der Art und Häufigkeit der Verabreichung ab und liegt im Ermessen des zu behandelnden Arztes.  
Zweckmäßigerweise kann die Dosierung bei intravenöser Gabe im Bereich von 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe im Bereich von 1 bis 1000 mg, vorzugsweise  
15 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich, liegen. 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, Was-  
20 ser/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, Dragées, Kapseln, Pulver, Lösungen, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen,  
25 insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor angegebenen Krankheiten und Zustände verwendet werden. Für solche Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen SGLT-Hemmer im Hinblick auf eine der genannten Indikationen  
30 verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen SGLT-Hemmer erlauben. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimperide), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570) und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha  
35 Modulatoren (z.B. KRP 297), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), DPPIV Inhibitoren (z.B. LAF237, MK-431), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloge, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben sind weitere als

Kombinationspartner geeignete Wirkstoffe 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  $\beta$ 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT2c Rezeptors.

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks, des chronischen Herzversagens oder der Atherosklerose wie z.B. A-II Antagonisten oder ACE Inhibitoren, ECE-Inhibitoren, Diuretika,  $\beta$ -Blocker, Ca-Antagonisten, zentral wirksamen Antihypertensiva, Antagonisten des alpha-2-adrenergen Rezeptors, Inhibitoren der neutralen Endopeptidase, Thrombozytenaggregationshemmer und anderen oder Kombinationen daraus geeignet. Beispiele von Angiotensin II Rezeptor Antagonisten sind Candesartan Cilexetil, Kalium Losartan, Eprosartan Mesylat, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, Olmesartan, Medoxomil, Tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc.. Angiotensin II Rezeptor Antagonisten werden vorzugsweise zur Behandlung oder Prophylaxe von Bluthochdruck und diabetischen Komplikationen verwendet, oft in Kombination mit einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazide.

Zur Behandlung oder Prophylaxe der Gicht ist eine Kombination mit Harnsäuresynthese Inhibitoren oder Urikosurika geeignet.

Zur Behandlung oder Prophylaxe diabetischer Komplikationen kann eine Kombination mit GABA-Rezeptor-Antagonisten, Na-Kanal-Blockern, Topiramat, Protein-Kinase C Inhibitoren, advanced glycation endproduct Inhibitoren oder Aldose Reduktase Inhibitoren erfolgen.

Die Dosis für die zuvor angeführten Kombinationspartner beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

5 Daher betrifft ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines physiologisch verträglichen Salzes solch einer Verbindung in Kombination mit mindestens einem der zuvor als Kombinationspartner beschriebenen Wirkstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen geeignet ist, die durch Inhibierung des  
10 natriumabhängigen Glucose-Cotransporters SGLT beeinflussbar sind. Hierbei handelt es sich vorzugsweise um eine Stoffwechselerkrankung, insbesondere eine der zuvor angeführten Erkrankungen oder Zustände, ganz besonders Diabetes oder diabetischer Komplikationen.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung, oder eines physiologisch verträglichen Salzes hiervon, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff kann zeitgleich oder zeitlich  
15 versetzt, insbesondere aber zeitnah erfolgen. Bei einer zeitgleichen Verwendung werden beide Wirkstoffe dem Patienten zusammen verabreicht; bei einer zeitlich versetzten Verwendung werden beide Wirkstoffe dem Patienten in einem Zeitraum von kleiner gleich 12, insbesondere kleiner gleich 6 Stunden nacheinander verabreicht.

20

Folglich betrifft ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ein Arzneimittel, das eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein physiologisch verträgliches Salz solch einer Verbindung sowie mindestens einen der zuvor als Kombinationspartner beschriebenen Wirkstoffe neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder  
25 Verdünnungsmitteln aufweist.

So weist beispielsweise ein erfindungsgemäßes Arzneimittel eine Kombination aus einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I oder eines physiologisch verträglichen Salzes solch einer Verbindung sowie mindestens einem Angiotensin II Rezeptor Antagonisten neben  
30 gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln auf.

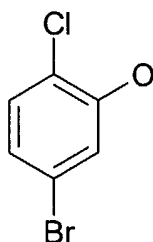
Die erfindungsgemäße Verbindung, oder eines physiologisch verträglichen Salzes, und der damit zu kombinierende weitere Wirkstoff können zusammen in einer Darreichungsform,  
35 beispielsweise einer Tablette oder Kapsel, oder getrennt in zwei gleichen oder verschiedenen Darreichungsformen, beispielsweise als sogenanntes kit-of-parts, vorliegen.

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:

5

### Herstellung der Ausgangsverbindungen:

#### Beispiel I



#### 10 5-Brom-2-chlor-phenol

Zu einer eisgekühlten Lösung von 20 g 5-Brom-2-chlor-anisol in 300 ml Dichlormethan werden 96 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan gegeben. Die Reaktionslösung wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Eisbad abgekühlt. Die gekühlte Lösung wird mit wässriger gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt, die wässrige Phase mit 1 M Salzsäure sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig entfernt.

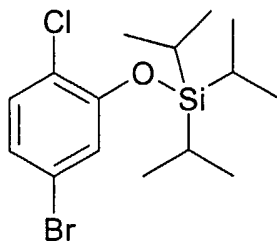
15

Ausbeute: 17,9 g (96% der Theorie)

20

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 205/207/209 (Brom+Chlor) [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel II



#### 25 4-Brom-1-chlor-2-(tri-isopropyl-silyloxy)-benzol

Zu einer eisgekühlten Lösung von 9,2 g 5-Brom-2-chlor-phenol und 9,4 ml Triethylamin in 120 ml Dichlormethan werden 9,2 g Triisopropylsilylchlorid in 20 ml Dichlormethan und zuletzt 0,5

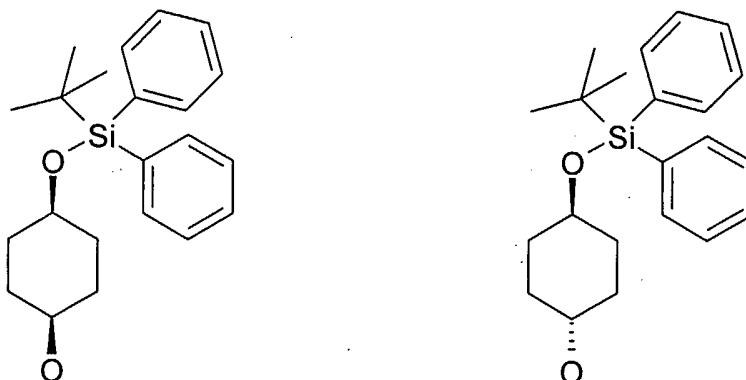
g 4-Dimethylaminopyridin gegeben. Die Reaktion wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 100 ml Dichlormethan verdünnt. Die verdünnte Lösung wird mit 1 M Salzsäure und mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt

5 (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1->1:1).

Ausbeute: 9,4 g (59% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 363/365/367 (Brom+Chlor) [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel III



10

cis-4-(tert-Butyl-diphenylsilyloxy)-cyclohexanol und trans-4-(tert-Butyl-diphenylsilyloxy)-cyclohexanol

Zu einer eisgekühlten Lösung von 10,0 g 1,4-Cyclohexandiol (cis/trans-Gemisch ca. 1:1) und  
 15 14,6 g Imidazol in 15 ml trockenem Dimethylformamid und 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 29,4 g tert-Butyldiphenylsilylchlorid in 20 ml Dimethylformamid getropft. Die Reaktionslösung wird 1 h im Eisbad gerührt und dann mit 100 ml wässriger Natriumchloridlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat  
 20 getrocknet, und das Lösungsmittel wird vollständig entfernt. Der Rückstand wird chromatografisch gereinigt und in die beiden isomeren Produkte aufgetrennt (Ethylacetat/Cyclohexan 1:1).

*cis*-4-(tert-Butyl-diphenylsilyloxy)-cyclohexanol:

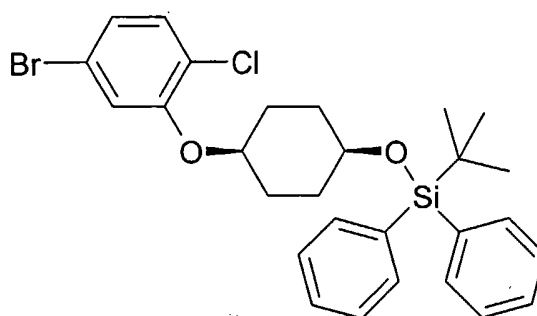
Ausbeute: 4,9 g (16% der Theorie)

25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 355 [M+H]<sup>+</sup>

*trans*-4-(tert-Butyl-diphenylsilyloxy)-cyclohexanol:

Ausbeute: 4,8 g (16% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 355 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel IV1-Brom-3-[cis-4-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-cyclohexyloxy]-4-chlor-benzol

5

Zu einer Lösung von 1,85 g *trans*-4-(tert-Butyl-diphenylsilyloxy)-cyclohexanol in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran werden in der genannten Reihenfolge 4,8 g 5-Brom-2-chlorphenol, 4,5 g Triphenylphosphin und 3,3 ml Diisopropylazodicarboxylat gegeben. Die Lösung wird 48 h bei 55°C gerührt und dann mit wässriger Kaliumcarbonatlösung versetzt. Dann wird

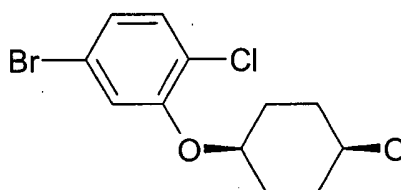
10

mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 3,5 g (72% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 543/545/547 (Brom und Chlor) [M+H]<sup>+</sup>

15

Beispiel V1-Brom-4-chlor-3-(cis-4-hydroxy-cyclohexyloxy)-benzol

20

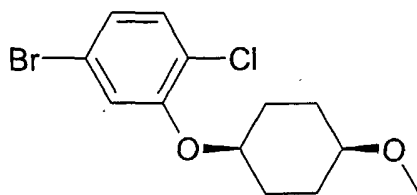
Zu einer eisgekühlten Lösung von 4,8 g 1-Brom-3-[*cis*-4-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-cyclohexyloxy]-4-chlor-benzol in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 8,8 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Danach wird mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird

25

über Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 1:0->3:2).

Ausbeute: 2,1 g (79% der Theorie)

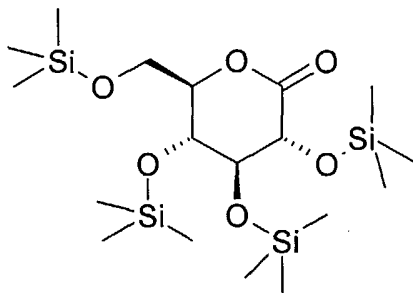
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 327/329/331 (Brom und Chlor) [M+Na]<sup>+</sup>

Beispiel VI5 1-Brom-4-chlor-3-(cis-4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol

Unter Argonatmosphäre werden zu einer eisgekühlten Lösung von 2,1 g 1-Brom-4-chlor-3-(cis-4-hydroxy-cyclohexyloxy)-benzol in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran 0,28 g Natriumhydrid (60% in Mineralöl) gegeben. Die Lösung wird 30 min im Eisbad gerührt und dann werden 0,44 ml Methyljodid zugegeben. Die Reaktionslösung wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Danach wird mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 1:0->1:1).

Ausbeute: 1,8 g (80% der Theorie)

15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 319/321/323 (Brom und Chlor) [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel VII2,3,4,6-Tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranon

20

Eine Lösung von 20 g D-Glucono-1,5-lacton und 98,5 ml N-Methylmorpholin in 200 ml Tetrahydrofuran wird auf -5°C abgekühlt. Dann werden 85 ml Trimethylsilylchlorid so zugegeben, dass die Temperatur nicht über 5°C steigt. Die Lösung wird danach 1 h bei Raumtemperatur, 5 h bei 35°C und noch einmal 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 300 ml Toluol wird die Lösung im Eisbad abgekühlt, und es werden 500 ml Wasser so zugegeben, dass die Temperatur nicht über 10°C steigt. Die organische Phase wird anschließend abgetrennt und jeweils einmal mit wässriger Natriumdihydrogenphosphatlösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung

25

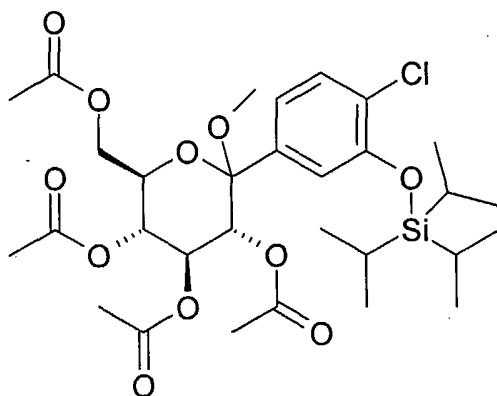
gewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 250 ml Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel erneut vollständig entfernt.

Ausbeute: 52,5 g (ca. 90% rein)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 467 [M+H]<sup>+</sup>

5

### Beispiel VIII



### 1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-2-(tri-isopropyl-silyloxy)-benzol

10

Eine Lösung von 5,0 g 4-Brom-1-chlor-2-(tri-isopropyl-silyloxy)-benzol in 60 ml trockenem Diethylether wird unter Argon auf -80°C abgekühlt. Zu der gekühlten Lösung werden 17,7 ml einer 1,7 M Lösung von tert-Butyllithium in Pentan getropft. Die Lösung wird 30 min bei -80°C gerührt und dann über eine Umdrücknadel zu einer -80°C-kalten Lösung von 7,3 g 2,3,4,6-Tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranon in 40 ml Diethylether getropft. Die resultierende Lösung wird 4 h bei -78°C gerührt. Danach wird eine Lösung von 3 ml Methansulfonsäure in 80 ml Methanol zugegeben und die Lösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird anschließend mit Ethyldiisopropylamin neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und erneut eingeeengt. Dann wird der Rückstand in 36 ml Toluol gelöst und 3,4 ml Ethyldiisopropylamin zur Lösung gegeben. Die Lösung wird im Eisbad abgekühlt und danach werden 6,3 ml Acetanhydrid und 0,17 g Dimethylaminopyridin zugegeben. Die Lösung wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Extrakte über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand über Kieselgel chromatografiert (Cyclohexan/Ethylacetat 6:1->1:1).

20

25

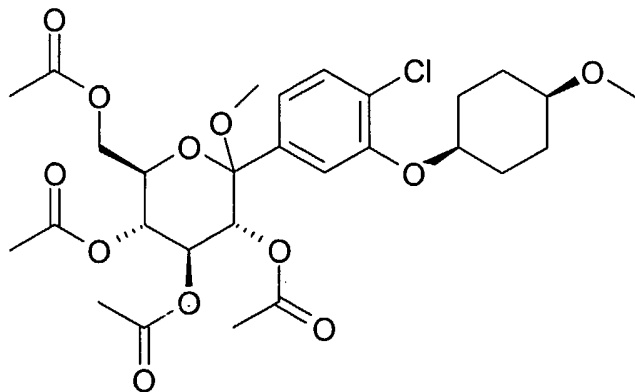
Ausbeute: 5,8 g (65% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 662/664 (Chlor) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

30

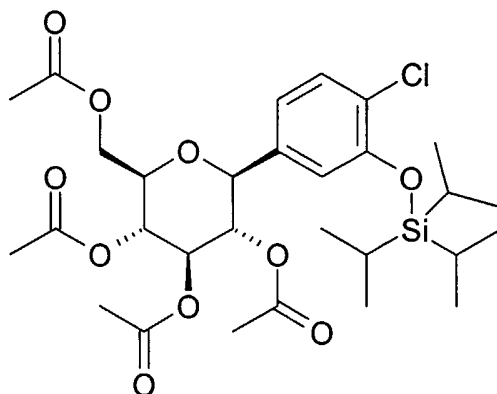
Analog Beispiel VIII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-2-(*cis*-4-methoxycyclohexyloxy)-benzol



5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 618/620 (Chlor) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

#### Beispiel IX



10 1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(tri-isopropylsilyloxy)-benzol

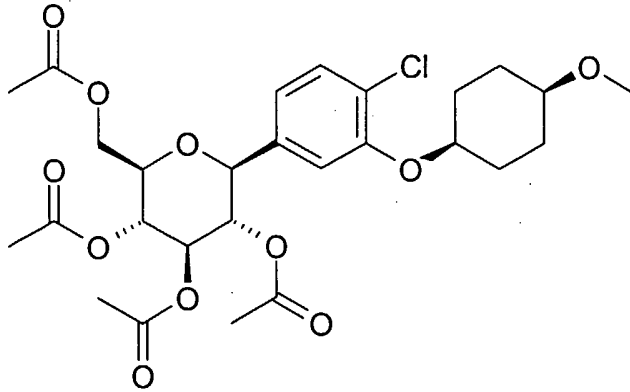
Eine Lösung von 5,83 g 1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-2-(tri-isopropylsilyloxy)-benzol in 100 ml Acetonitril und 0,22 ml Wasser wird im Eisbad abgekühlt. Dann werden 7 ml Triethylsilan und 1,5 ml Bortrifluoridetherat zugegeben. Die Lösung wird 1 h im Eisbad und danach bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 h werden noch einmal 6 ml Triethylsilan und 1,2 ml Bortrifluoridetherat zugegeben. Nach weiteren 5 h Rühren bei Raumtemperatur wird wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, 0,5 h gerührt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt.

20 Ausbeute: 4,80 g (86% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 637/639 (Chlor) [M+Na]<sup>+</sup>

Analog Beispiel IX wird folgende Verbindung erhalten:

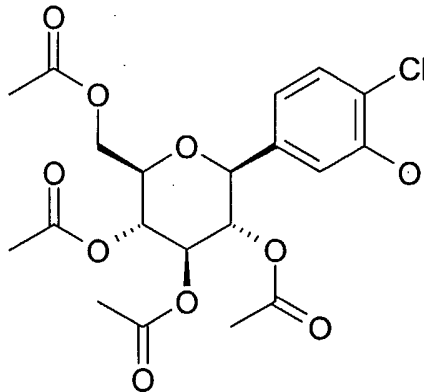
(1) 1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranos-1-yl)-2-(*cis*-4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol



5

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 589/591 (Chlor) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

#### Beispiel X



10

1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranos-1-yl)-2-hydroxy-benzol

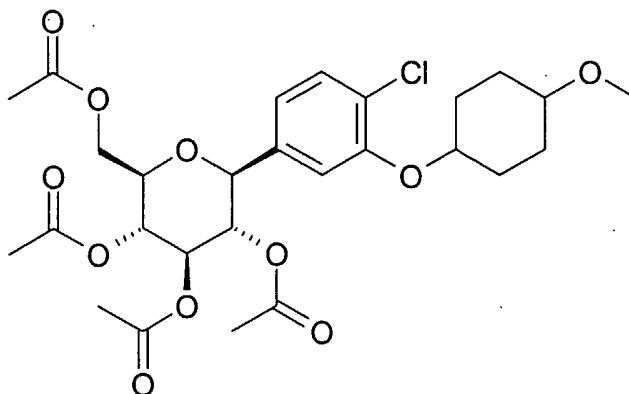
Zu einer eisgekühlten Lösung von 4,80 g 1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranos-1-yl)-2-(tri-isopropyl-silyloxy)-benzol in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 5 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran gegeben. Die Lösung wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Cyclohexan/Ethylacetat (5:1) verrührt und dann getrocknet.

15

Ausbeute: 1,70 g (86% der Theorie )

20

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 476/478 (Chlor) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Beispiel XI1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol

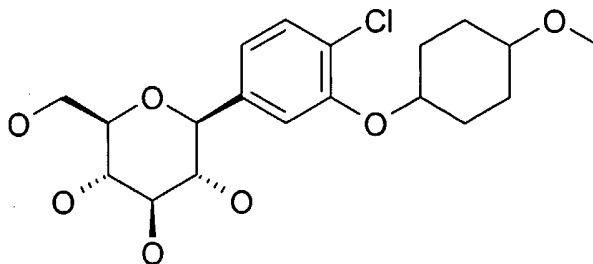
5

Zu einer Lösung von 0,25 g 1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-hydroxy-benzol in 3 ml Tetrahydrofuran werden in der genannten Reihenfolge 0,08 g 4-Methoxycyclohexanol, 0,16 g Triphenylphosphin und 0,12 ml Diisopropylazodicarboxylat gegeben. Die Lösung wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit wässriger

10 Kaliumcarbonatlösung versetzt. Dann wird mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 7:3->1:1).

Ausbeute: 0,05 g (16% der Theorie)

15

Beispiel XII1-Chlor-4-β-D-glucopyranos-1-yl-2-(4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol

20

Zu einer Lösung von 0,05 g 1-Chlor-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxy-benzyl)-benzol in 3 ml Methanol werden 0,13 ml 4 M Kaliumhydroxidlösung gegeben. Die Lösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird vom Methanol befreit, mit wässriger Natriumchloridlösung

25 versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 1:0->3:1).

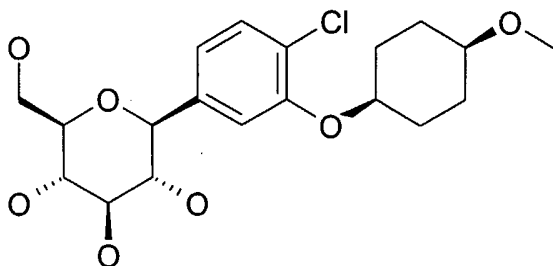
Ausbeute: 0,01 g (28% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 420/422 (Chlor) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

5

Analog Beispiel XII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-Chlor-4-β-D-glucopyranos-1-yl-2-(*cis*-4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol

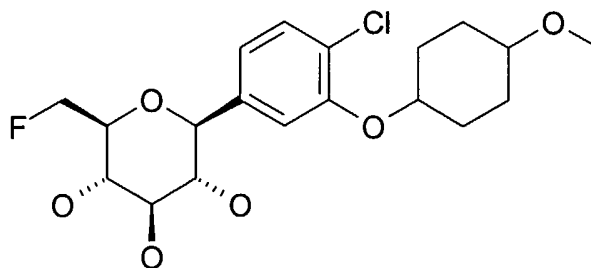


10

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 403/405 (Chlor) [M+H]<sup>+</sup>

#### Herstellung der Endverbindungen:

15 Beispiel 1



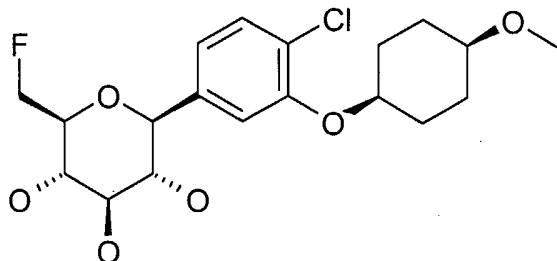
1-Chlor-2-(4-methoxy-cyclohexyloxy)-4-(6-desoxy-6-fluor-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzol

20 Zu einer auf -40°C gekühlten Lösung von 0,10 g 1-Chlor-2-(4-methoxy-benzyl)-4-(1-β-D-glucopyranosyl)-benzol in 2,5 ml Dichlormethan werden 0,20 ml Diethylaminoschwefeltrifluorid in 0,5 ml Dichlormethan getropft. Die Lösung wird im Kühlbad auf 0°C erwärmen gelassen und dann 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die Lösung auf -50°C abgekühlt und mit 2 ml Methanol versetzt. Nach Erwärmen auf

25 Raumtemperatur wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Methanol 1:0->8:1).

Analog Beispiel 1 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-Chlor-4-β-D-glucopyranos-1-yl-2-(*cis*-4-methoxy-cyclohexyloxy)-benzol



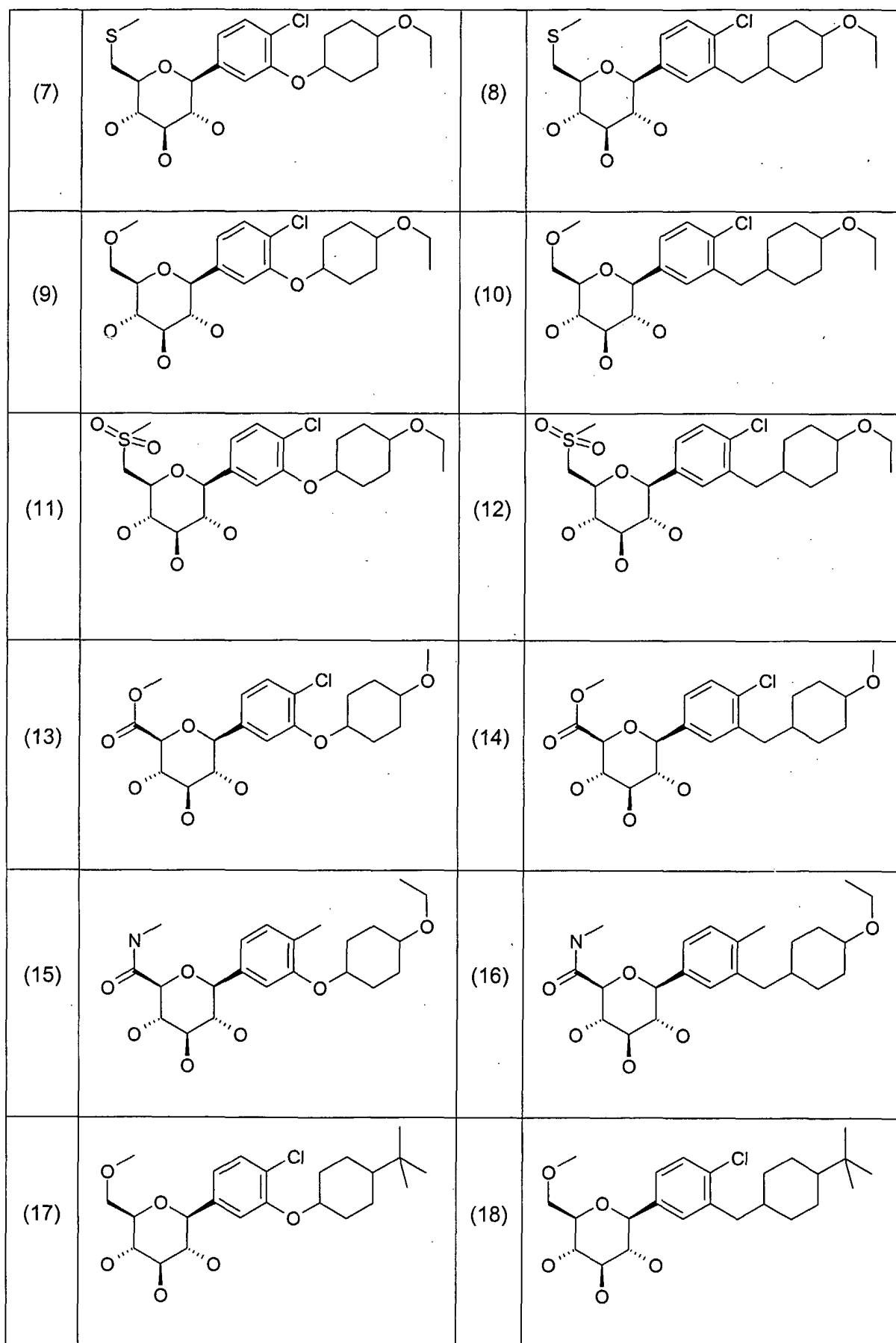
5

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 405/407$  (Chlor) [M+H]<sup>+</sup>

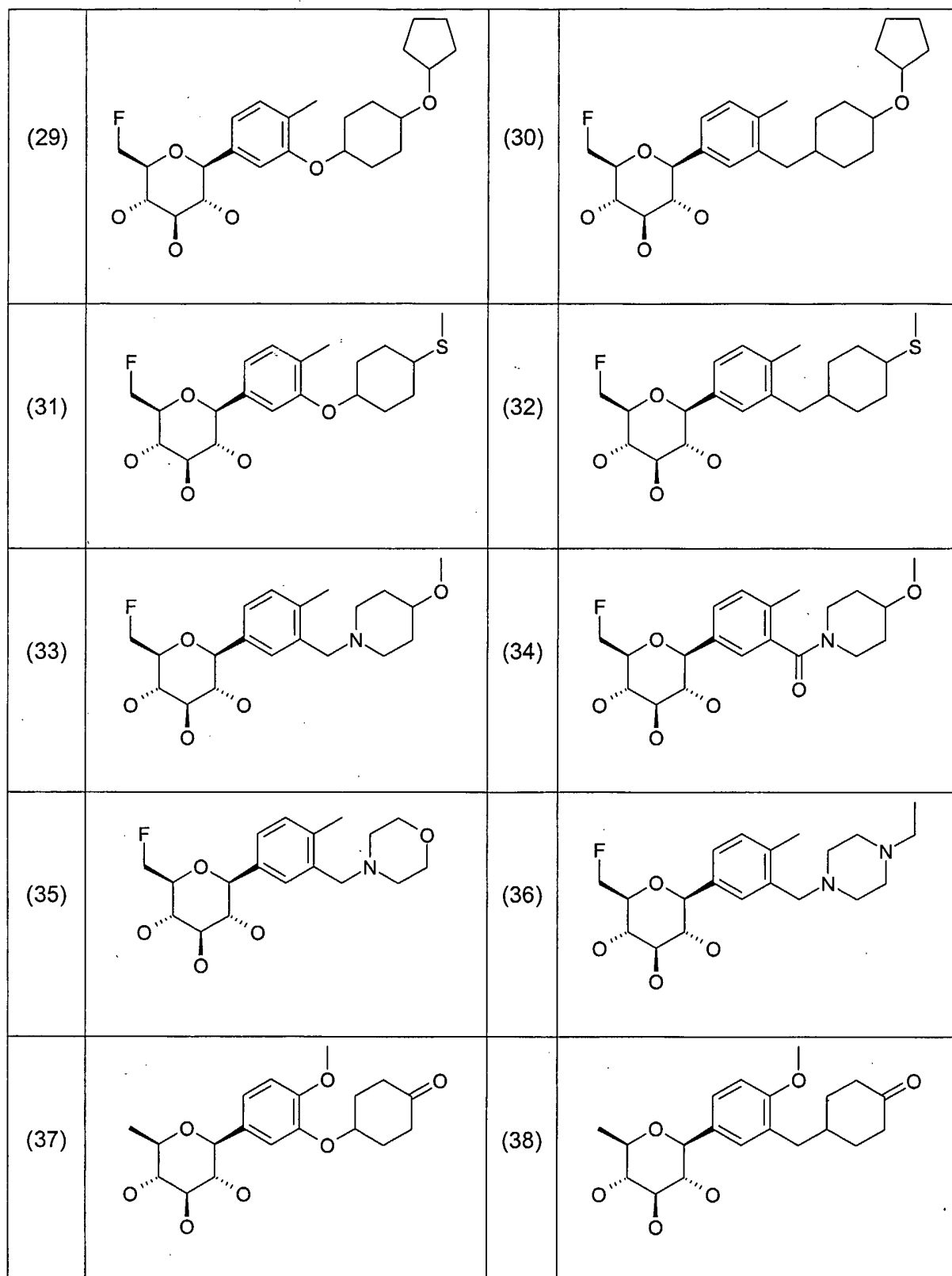
Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

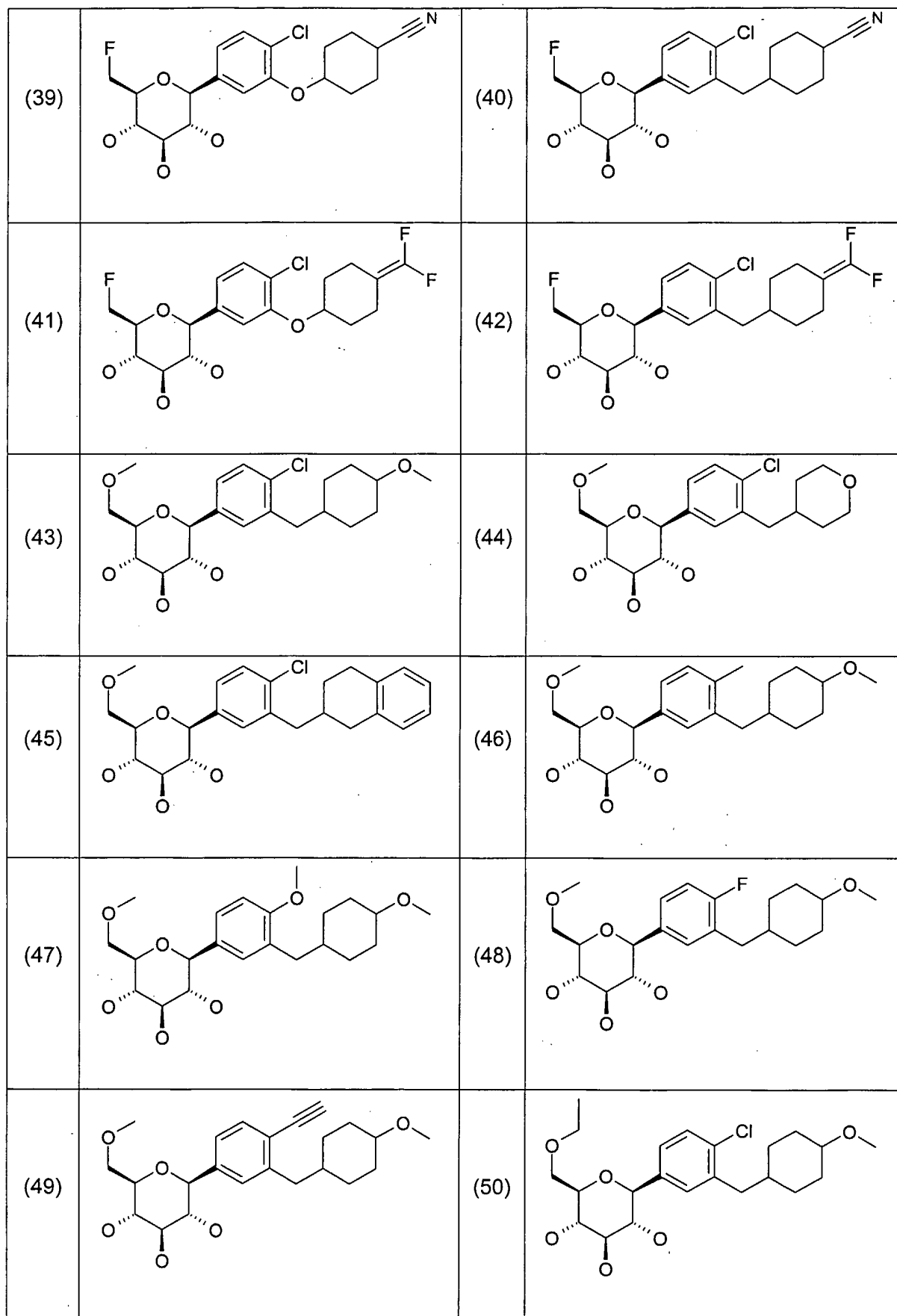
10

Bsp.	Struktur	Bsp.	Struktur
(1)		(2)	
(3)		(4)	
(5)		(6)	



(19)		(20)	
(21)		(22)	
(23)		(24)	
(25)		(26)	
(27)		(28)	







– 66 –

Polyvinylpyrrolidon	10.0	mg
Magnesiumstearat	1.0	mg
	300.0	mg

Herstellung:

5 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.

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

Tablettengewicht:	300	mg
Stempel:	10	mm, flach

15 Beispiel C

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

1	Kapsel enthält:		
20	Wirkstoff		150.0 mg
	Maisstärke getr.	ca.	180.0 mg
	Milchzucker pulv.	ca.	87.0 mg
	Magnesiumstearat		3.0 mg
	ca.		420.0 mg

25

Herstellung:

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

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

30 Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel D

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

---

35

Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

- 67 -

Wirkstoff	150.0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550.0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460.0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840.0 mg
5	2000.0 mg

Herstellung:

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

10

Beispiel E

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

---

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

20 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

---

25

Zusammensetzung:

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

30

Herstellung:

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



<sub>3</sub>-alkyl, Brommethyl, Iodmethyl oder Cyan bedeutet,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder  
5 verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Cyan, Hydroxy, Mercapto, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei  
10 Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder  
SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann, und

wobei X in der Bedeutung Hydroxymethyl vorzugsweise ausgeschlossen ist,

Cy einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder einfach ungesättigten  
20 Carbocyclus bedeutet, der ein, zwei oder drei Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus N, O und S aufweisen kann, und

der mit R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> über eine Einfachbindung und mit R<sup>3</sup> über eine  
Einfach- oder eine Doppelbindung substituiert ist, und

in dem eine oder zwei Methylengruppen durch CO oder eine Sulfanylgruppe  
25 durch SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann, und

in dem ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor  
ersetzt sein können,

30 Z -O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH=, -NR<sup>N</sup>-, -CO-, -S-, -SO- oder -SO<sub>2</sub>- bedeutet, wobei H-Atome der Methylen- oder Methanylyliden-Brücke unabhängig voneinander durch CH<sub>3</sub> oder F substituiert sein können;

35 R<sup>1</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl,

- 70 -

Pyrrolidin-1-ylcarbonyl, Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)piperazin-1-ylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)piperazin-1-yl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyloxy, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyloxy, Aryloxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfanyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfinyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfonyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfanyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfinyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfonyl, Arylsulfanyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Hydroxy, Cyan oder Nitro bedeutet,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann, und

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Cyan oder Nitro bedeutet, wobei Alkyl-Reste ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, oder

für den Fall, dass R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> an zwei miteinander benachbarte C-Atome des Phenylrings gebunden sind, können R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> derart miteinander verbunden sein, dass R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen eine C<sub>3-5</sub>-Alkylen-, C<sub>3-5</sub>-Alkenylen- oder Butadienylen-Brücke bilden, die teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein kann und in der eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>N</sup> ersetzt sein können, und in der im Falle einer Butadienylen-Brücke eine oder zwei Methingruppen durch ein N-Atom ersetzt sein können, und

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl, Piperidin-1-ylcarbonyl, Morpholin-4-ylcarbonyl, Piperazin-1-ylcarbonyl, 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)piperazin-1-ylcarbonyl, Hydroxycarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy carbonyl, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)piperazin-1-yl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyloxy, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyloxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfanyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfinyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfonyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfanyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfinyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfonyl, Arylsulfanyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Amino, Hydroxy, Cyan oder Nitro bedeutet,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann, oder

R<sup>3</sup> bedeutet eine über eine Doppelbindung mit Cy verbundene Gruppe Y,

R<sup>4</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyan, Nitro, Amino, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)amino, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl oder durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl- oder Methoxy bedeutet, oder

- 72 -

für den Fall, dass  $R^3$  und  $R^4$  an dem selben C-Atom des Cyclus Cy gebunden sind, können  $R^3$  und  $R^4$  derart miteinander verbunden sein, dass  $R^3$  und  $R^4$  zusammen eine  $C_{2-6}$ -Alkylen- oder  $C_{4-6}$ -Alkenylen-Brücke bilden, die teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl substituiert sein kann und in der eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO,  $SO_2$  oder  $NR^N$  ersetzt sein können, oder

für den Fall, dass  $R^3$  und  $R^4$  an zwei benachbarte Atome des Cyclus Cy gebunden sind, können  $R^3$  und  $R^4$  derart miteinander verbunden sein, dass  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit den beiden benachbarten Atomen des Cyclus Cy einen anellierten gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Carbocyclus bilden, in dem eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO,  $SO_2$  oder  $NR^N$  und/oder eine oder zwei Methingruppen durch N ersetzt sein können, und der ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl oder im Falle eines aromatischen anellierten Cyclus ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten L substituiert sein kann,

$R^5$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyan,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkoxy oder durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl- oder Methoxy bedeutet, oder

$R^4$  und  $R^5$  so miteinander verbunden sind, dass  $R^4$  und  $R^5$  zusammen eine  $C_{1-4}$ -Alkylen- oder  $C_{2-4}$ -Alkenylen-Brücke bilden, die mit 2, 3 oder 4 Atomen des Cyclus Cy einen anellierten oder verbrückten Bicyclus bildet und die teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl substituiert sein kann, und in der eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO,  $SO_2$  oder  $NR^N$  ersetzt sein können, und

$R^6$  Wasserstoff,  $C_{1-3}$ -Alkyl oder Fluor bedeutet, oder

$R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  sind derart miteinander verbunden, dass  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  zusammen eine  $C_{3-6}$ -Alkantriylen-Brücke bilden, die zusammen mit dem Cyclus

Cy ein verbrücktes bicyclisches oder ein tricyclisches System bildet, wobei die Alkantriyl-Brücke ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein kann, und in der eine oder zwei Methylen-  
5 Methylen-Gruppen unabhängig voneinander durch O, CO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>N</sup> ersetzt sein können, und

Y Sauerstoff, oder

Methyliden, Fluormethyliden, Chlormethyliden, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-methyliden, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-methyliden, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl-methyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-methyliden, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl-methyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyliden, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden, Arylmethyliden,  
15 Heteroarylmethyliden, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-methyliden bedeutet,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Cycloalkyliden- und Cycloalkenyliden-Reste teilweise oder  
20 vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Cyan, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei die zuvor angeführte unsubstituierte Methylidengruppe oder die zuvor angeführten einfach substituierten Methylidengruppen zusätzlich einfach mit Fluor, Chlor, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Cyan oder Nitro substituiert sein können, und

wobei eine unmittelbar an die Methylidengruppe gebundene Methylen-Brücke durch -CO-, -SO<sub>2</sub>-, -COO-, -CO-NR<sup>N</sup>- oder -SO<sub>2</sub>-NR<sup>N</sup>- ersetzt sein kann, und

wobei in Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Cycloalkyliden- und Cycloalkenyliden-Resten eine oder zwei Methylen-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>N</sup> ersetzt sein können, oder

wobei in Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-Resten eine Methylen-Gruppe durch CO

– 74 –

oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann; und

R<sup>N</sup> unabhängig voneinander H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeuten,

5 L unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy und Cyan,

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>,

10 R<sup>7c</sup> unabhängig voneinander eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, (C<sub>1-18</sub>-Alkyl)carbonyl, (C<sub>1-18</sub>-Alkyl)oxycarbonyl, Arylcarbonyl und Aryl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl besitzen,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können; und

20 unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Imidazolyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyll- oder Isochinolinyllgruppe zu verstehen ist,

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

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

30

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können;

wobei unter dem bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten N-Heterocycloalkyl-Rest ein gesättigter carbocyclischer Ring, der eine Imino-Gruppe

35

- 75 -

im Ring aufweist, zu verstehen ist, der eine weitere gegebenenfalls substituierte Imino-Gruppe oder ein O- oder S-Atom im Ring aufweisen kann, und

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

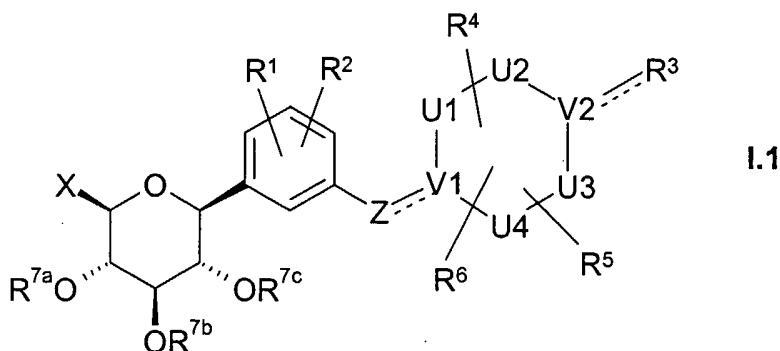
deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze.

2. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

der Cyclus Cy Cyclopentan, Cyclohexan, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, 1,3-Dioxan, 1,4-Dioxan, Tetrahydrothiophen, Dithiolan oder 1,3-Dithian bedeutet,

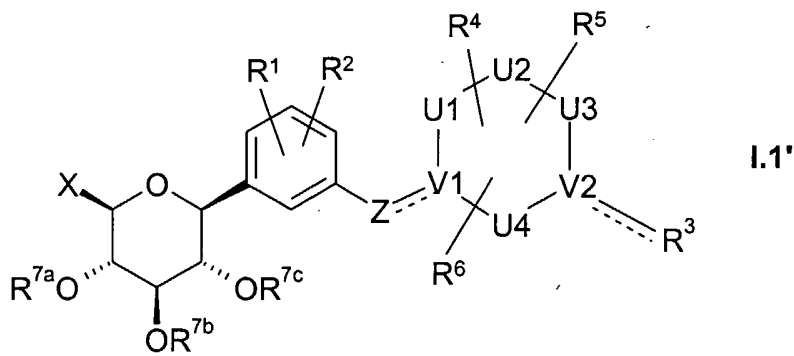
worin eine Methylengruppe durch CO ersetzt sein kann, und der wie in Anspruch 1 angegeben mit R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> substituiert ist, und in dem zusätzlich ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

3. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch die Formel I.1 oder I.1'



25

- 76 -



in denen

5 V1, V2 unabhängig voneinander C oder N bedeuten,

U1, U2,

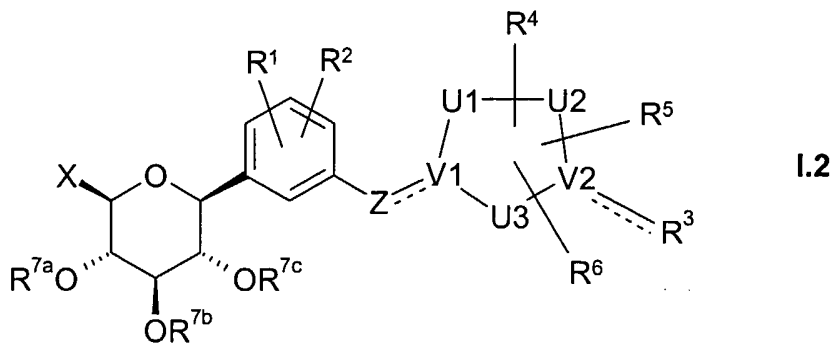
U3, U4 unabhängig voneinander C, N, O, CO oder SO<sub>2</sub> bedeuten,

10 mit der Maßgabe, dass in dem durch U und V gebildeten Ring maximal 2 Heteroatome ausgewählt aus N und O vorhanden sind, wobei diese Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und maximal eine Gruppe ausgewählt aus CO und SO<sub>2</sub> vorhanden ist, und verbleibende freie chemische Bindungen an C- und N-Atomen mit Wasserstoff abgesättigt sind; und

15

worin R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, X, Z, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> die Bedeutungen gemäß Anspruch 1 aufweisen.

4. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß Anspruch 1 oder 2,  
20 gekennzeichnet durch die Formel I.2



in denen

V1, V2 unabhängig voneinander C oder N bedeuten,

U1, U2,

5 U3 unabhängig voneinander C, N, O, CO oder SO<sub>2</sub> bedeuten,

mit der Maßgabe, dass in dem durch U und V gebildeten Ring maximal 2  
Heteroatome ausgewählt aus N und O vorhanden sind, wobei diese Heteroatome  
nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und maximal eine Gruppe ausgewählt  
10 aus CO und SO<sub>2</sub> vorhanden ist, und verbleibende freie chemische Bindungen an C-  
und N-Atomen mit Wasserstoff abgesättigt sind; und

worin R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, X, Z, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> die Bedeutungen gemäß Anspruch 1 aufweisen.

15

5. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-7</sub>-  
20 Cycloalkyl, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy oder Cyan bedeutet,  
wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen eine oder zwei Methyleneinheiten  
unabhängig voneinander durch O oder CO ersetzt und Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-  
Reste teilweise oder vollständig fluoriert sein können.

25

6. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy,  
30 Trifluormethoxy, Cyan, Nitro oder durch 1 bis 3 Fluoratome substituiertes Methyl  
bedeutet.

35

7. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der  
Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, C<sub>1-  
6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-methyl, C<sub>5-  
10</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkenyl-methyl, Aryl, Heteroaryl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl,

– 78 –

Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyloxy, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenyloxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfanyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylsulfonyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfanyl, C<sub>5-10</sub>-Cycloalkenylsulfonyl, Hydroxy oder Cyan, und

für den Fall, dass R<sup>3</sup> an ein N-Atom gebunden ist, bedeutet R<sup>3</sup> vorzugsweise Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>5-6</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>5-6</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl oder Heteroarylsulfonyl,

wobei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

wobei in Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Resten eine oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander durch O, S, CO, SO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein können, und

wobei in N-Heterocycloalkyl-Resten eine Methylengruppe durch CO oder SO<sub>2</sub> ersetzt sein kann,

wobei die Begriffe Aryl und Heteroaryl gemäß Anspruch 1 definiert sind und Aryl- und Heteroaryl-Gruppen unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können und L gemäß Anspruch 1 definiert ist.

8. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> über eine Doppelbindung an Cy gebunden ist und Sauerstoff, Methyliden, Fluormethyliden, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-methyliden, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl-methyliden, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-methyliden, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-methyliden oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyliden bedeutet,

wobei die vorstehend genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkyliden-Reste

teilweise oder vollständig fluoriert und unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein können, und

5 wobei die zuvor angeführte unsubstituierte Methylidengruppe oder die zuvor angeführten einfach substituierten Methylidengruppen zusätzlich einfach mit Fluor, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl oder Cyan substituiert sein können, und

10 wobei eine unmittelbar an die Methylidengruppe gebundene Methylengruppe durch CO, COO oder CONR<sup>N</sup> ersetzt sein kann, und

wobei in einer Cycloalkyliden-Gruppe eine Methylengruppe durch O, S oder NR<sup>N</sup> oder eine Ethylengruppe durch -NR<sup>N</sup>-CO-, -CO-NR<sup>N</sup>-, -O-CO- oder -CO-O- ersetzt sein kann, und

15 R<sup>N</sup> wie in Anspruch 1 definiert ist.

9. D-Xylopyranosyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1  
20 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

X Wasserstoff, Cyan, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl bedeutet, wobei Alkyl-Reste ein- oder mehrfach fluoriert oder einfach mit Chlor oder Cyan substituiert sein können und X in der Bedeutung Alkyl mit 2 oder mehr C-Atomen einen Hydroxy-Substituenten aufweisen kann.

30 10. D-Xylopyranosyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

X C<sub>1-4</sub>-Alkyloxymethyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxymethyl oder Aryloxymethyl bedeutet,

35 wobei unter der Arylgruppe eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, vorzugsweise eine Phenylgruppe zu verstehen ist, welche ein- oder zweifach mit gleichen oder

verschiedenen Resten L substituiert sein können und L gemäß Anspruch 1 definiert ist.

- 5 11. D-Xylopyranosyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

X C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylsulfanylmethyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfanylmethyl bedeutet.

10

12. D-Xylopyranosyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

X Chlormethyl, Brommethyl, Iodmethyl, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyloxymethyl,  
15 Arylsulfonyloxymethyl oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonyloxymethyl bedeutet,

wobei die vorstehend genannten Alkyl-Reste teilweise oder vollständig fluoriert oder ein- oder zweifach chloriert sein können und wobei die vorstehend genannten Aryl-Gruppen ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Resten L substituiert sein können, wobei L vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Fluor, Chlor,  
20 Brom, Iod, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Difluormethyl, Trifluormethyl und Cyan.

20

13. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der  
25 Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Methyl bedeuten.

30

14. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> miteinander unter Bildung einer C<sub>4-5</sub>-Alkantriy-Brücke verbunden sind und zusammen mit dem Cyclus Cy ein tricyclisches System ausgewählt aus Tricyclononan, Tricyclodekan und Tricycloundekan, besonders bevorzugt

35

Adamantan, bilden, das unsubstituiert ist oder ein- oder mehrfach fluoriert oder ein- oder zweifach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus Chlor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl substituiert sein kann.

15. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass

5

Z -O-, -CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH=, -NR<sup>N</sup>- oder -CO- bedeutet.

16. D-Xylopyranosyl-phenyl-substituierte Cyclen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass

10

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)oxycarbonyl-, (C<sub>1-8</sub>-Alkyl)carbonyl oder Benzoyl, vorzugsweise Wasserstoff bedeuten.

15

17. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 mit anorganischen oder organischen Säuren.

20

18. Verwendung einer Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 17 als Arzneimittel.

25

19. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 17 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

30

20. Verwendung mindestens einer Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen geeignet ist, die durch Inhibierung des natriumabhängigen Glucose-Cotransporters SGLT beeinflussbar sind.

35

21. Verwendung mindestens einer Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung oder Prophylaxe von Stoffwechselerkrankungen geeignet ist.

5

22. Verwendung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Stoffwechselerkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Diabetes mellitus Typ 1 und/oder Typ 2, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Hyperinsulinämie, Glukosestoffwechselstörung, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Bluthochdruck, chronisches Herzversagen, Ödeme, Hyperurikämie.

10

15

23. Verwendung mindestens einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibition des natriumabhängigen Glucose-Cotransporters SGLT.

20

24. Verwendung mindestens einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Verhindern der Degeneration von pankreatischen beta-Zellen und/oder zum Verbessern und/oder Wiederherstellen der Funktionalität von pankreatischen beta-Zellen.

25

25. Verwendung mindestens einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung von Diuretika und/oder Antihypertensiva.

30

26. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 16 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 17 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/008482

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D309/12    A61K31/351    A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D    A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/013118 A (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD;) 12 February 2004 (2004-02-12) cited in the application & EP 1 553 094 A (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 13 July 2005 (2005-07-13)	
A	WO 01/27128 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; ELLSWORTH, BRUCE; WASHBURN, WILLIAM, N;) 19 April 2001 (2001-04-19) cited in the application	-/--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
29 November 2005	06/12/2005	
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer	
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bardili, W	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/008482

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/080990 A (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO. LTD; IM) 23 September 2004 (2004-09-23) cited in the application page 88 <p style="text-align: center;">-----</p>	1-26

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/008482

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 2004013118	A	12-02-2004	AU 2003252370 A1	23-02-2004			
			BR 0311659 A	15-03-2005			
			CA 2494177 A1	12-02-2004			
			CN 1671682 A	21-09-2005			
			EP 1553094 A1	13-07-2005			
			US 2005124555 A1	09-06-2005			
			EP 1553094	A	13-07-2005	AU 2003252370 A1	23-02-2004
			BR 0311659 A	15-03-2005			
			CA 2494177 A1	12-02-2004			
			CN 1671682 A	21-09-2005			
			WO 2004013118 A1	12-02-2004			
			US 2005124555 A1	09-06-2005			
WO 0127128	A	19-04-2001	AT 295848 T	15-06-2005			
			AU 781009 B2	28-04-2005			
			AU 7848300 A	23-04-2001			
			BR 0014722 A	25-02-2003			
			CA 2388818 A1	19-04-2001			
			CN 1407990 A	02-04-2003			
			CZ 20021285 A3	12-02-2003			
			DE 60020259 D1	23-06-2005			
			EP 1224195 A1	24-07-2002			
			ES 2240179 T3	16-10-2005			
			HU 0300393 A2	28-06-2003			
			JP 2003511458 T	25-03-2003			
			MX PA02003625 A	23-10-2002			
			NO 20021721 A	10-06-2002			
			NZ 518029 A	27-08-2004			
			PL 355018 A1	22-03-2004			
			PT 1224195 T	29-07-2005			
			TR 200200986 T2	22-07-2002			
			WO 2004080990	A	23-09-2004	AU 2004220222 A1	23-09-2004

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> C07D309/12 A61K31/351 A61P3/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTER GEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/013118 A (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD;) 12. Februar 2004 (2004-02-12) in der Anmeldung erwähnt & EP 1 553 094 A (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 13. Juli 2005 (2005-07-13)	
A	WO 01/27128 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; ELLSWORTH, BRUCE; WASHBURN, WILLIAM, N;) 19. April 2001 (2001-04-19) in der Anmeldung erwähnt	
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 29. November 2005		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 06/12/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Bardili, W

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2004/080990 A (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO. LTD; IM) 23. September 2004 (2004-09-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 88  -----	1-26

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008482

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2004013118	A	12-02-2004	AU	2003252370 A1	23-02-2004
			BR	0311659 A	15-03-2005
			CA	2494177 A1	12-02-2004
			CN	1671682 A	21-09-2005
			EP	1553094 A1	13-07-2005
			US	2005124555 A1	09-06-2005
			EP 1553094	A	13-07-2005
			BR	0311659 A	15-03-2005
			CA	2494177 A1	12-02-2004
			CN	1671682 A	21-09-2005
			WO	2004013118 A1	12-02-2004
			US	2005124555 A1	09-06-2005
WO 0127128	A	19-04-2001	AT	295848 T	15-06-2005
			AU	781009 B2	28-04-2005
			AU	7848300 A	23-04-2001
			BR	0014722 A	25-02-2003
			CA	2388818 A1	19-04-2001
			CN	1407990 A	02-04-2003
			CZ	20021285 A3	12-02-2003
			DE	60020259 D1	23-06-2005
			EP	1224195 A1	24-07-2002
			ES	2240179 T3	16-10-2005
			HU	0300393 A2	28-06-2003
			JP	2003511458 T	25-03-2003
			MX	PA02003625 A	23-10-2002
			NO	20021721 A	10-06-2002
			NZ	518029 A	27-08-2004
			PL	355018 A1	22-03-2004
PT	1224195 T	29-07-2005			
TR	200200986 T2	22-07-2002			
WO 2004080990	A	23-09-2004	AU	2004220222 A1	23-09-2004