



83.298

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONESCONTESTACION A REPAROS - OBSERVACIONES
APORTACION DE NUEVA DOCUMENTACION A
UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION O
MODELO DE UTILIDAD O DISEÑO INDUSTRIAL

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 0077048 00000001

Folios: 461

Fecha (MM): 2000-10-19 16:50:41

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETOS

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

198
Solicitud de Patente
Expediente No.00 077.048CONTESTACION: Reparos ☐Observaciones ☐Otros ☐NUEVA DOCUMENTACION APORTADA ☒☒ PATENTE☐ MODELO DE UTILIDAD☐ DISEÑO INDUSTRIAL

TITULO: INHIBIDORES DE SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y METODO

INVENTOR:

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

INDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

☒ 1 Co, certificadas por la Oficina de Patentes ☐☐ de estados Unidos de las dos primeras solicitud ☐☐ des presentadas para la misma invención, de las ☐☐ cuales REIVINDICAMOS PRIORIDAD, junto con sus ☐☐ correspondientes traducciones al español. ☐

APODERADO: RAMIRO CASTRO DUQUE Código 340

DOMICILIO: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

TEL: 2-812424

FIRMA:

NUMERO DE HOJAS 461

RADICADO POR: Nombres y Apellidos

Octubre 19, 2000
CPB/hsr.

PA 266879



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

June 23, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/194,615

FILING DATE: April 05, 2000

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

P. R. GRANT

Certifying Officer

4-6-00

A/PRO-200
190
JCS53 U.S. PTO
60/194615
04/05/00JCS53 U.S. PTO
04/05/00

Docket Number LA0048(PSP2)

FILING BY "EXPRESS MAIL" UNDER 37 CFR 1.10

EK155489861US
Express Mail Label Number4-5-00
Date of DepositAddress to: Assistant Commissioner for Patents
Box Provisional Patent Application
Washington, DC 20231

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

Transmitted herewith for filing under 37 CFR §1.53(c) is the PROVISIONAL APPLICATION for patent of

INVENTOR(S)		
Given Name (first and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Bruce William N. Philip M. Gang Wei	Ellsworth Washburn Sher Wu Meng	Princeton, New Jersey Titusville, New Jersey Plainsboro, New Jersey Princeton, New Jersey Pennington, New Jersey
TITLE OF THE INVENTION (250 characters max) C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS AND METHOD		

CORRESPONDENCE ADDRESS

Direct all correspondence to the address below which is currently:

Burton Rodney
Bristol-Myers Squibb Company
Patent Department
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

- ☒ Specification (including Any Claims and Abstract) - 80 pages
☐ Drawings - sheets
☒ Other (specify): Power of Attorney and Assignment

METHOD OF PAYMENT

The Commissioner is hereby authorized to charge filing fee and any additional fees required to Deposit Account Number: 19-3680 in the name of Bristol-Myers Squibb Company.

PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT: \$ 150

- ☐ U.S. Government agency and contract number: (If the invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.)

Respectfully submitted,

Date: 4-5-00

John M. Kilcoyne
John M. Kilcoyne
Attorney for Applicants
Reg. No. 33,100
Tel. No. (800) 283-5000

C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS AND METHODField of the Invention

5 The present invention relates to C-aryl glucosides
which are inhibitors of sodium dependent glucose
transporters found in the intestine and kidney (SGLT2)
and to a method for treating diabetes, especially type II
10 diabetes, as well as hyperglycemia, hyperinsulinemia,
obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, diabetic
complications, atherosclerosis and related diseases,
employing such C-aryl glucosides alone or in combination
with one, two or more other type antidiabetic agent
and/or one, two or more other type therapeutic agents
15 such as hypolipidemic agents.

Background of the Invention

20 Approximately 100 million people worldwide suffer
from type II diabetes (NIDDM), which is characterized by
hyperglycemia due to excessive hepatic glucose production
and peripheral insulin resistance, the root causes for
which are as yet unknown. Hyperglycemia is considered to
be the major risk factor for the development of diabetic
25 complications, and is likely to contribute directly to
the impairment of insulin secretion seen in advanced
NIDDM. Normalization of plasma glucose in NIDDM patients
would be predicted to improve insulin action, and to
offset the development of diabetic complications. An
30 inhibitor of the sodium-dependent glucose transporter
SGLT2 in the kidney would be expected to aid in the
normalization of plasma glucose levels, and perhaps body
weight, by enhancing glucose excretion.

35 The development of novel, safe, and orally active
antidiabetic agents is also desired in order to

193
192

complement existing therapies, including the sulfonylureas, thiazolidinediones, metformin, and insulin, and to avoid the potential side effects associated with the use of these other agents.

- 5 Hyperglycemia is a hallmark of type II diabetes (NIDDM); consistent control of plasma glucose levels in diabetes can offset the development of diabetic complications and beta cell failure seen in advanced disease. Plasma glucose is normally filtered in the
- 10 kidney in the glomerulus and actively reabsorbed in the proximal tubule. SGLT2 appears to be the major transporter responsible for the reuptake of glucose at this site. The SGLT specific inhibitor phlorizin or closely related analogs inhibit this reuptake process in
- 15 diabetic rodents and dogs resulting in normalization of plasma glucose levels by promoting glucose excretion without hypoglycemic side effects. Long term (6 month) treatment of Zucker diabetic rats with an SGLT2 inhibitor has been reported to improve insulin response to
- 20 glycemia, improve insulin sensitivity, and delay the onset of nephropathy and neuropathy in these animals, with no detectable pathology in the kidney and no electrolyte imbalance in plasma. Selective inhibition of SGLT2 in diabetic patients would be expected to normalize
- 25 plasma glucose by enhancing the excretion of glucose in the urine, thereby improving insulin sensitivity, and delaying the development of diabetic complications.

- Ninety percent of glucose reuptake in the kidney occurs in the epithelial cells of the early S1 segment of
- 30 the renal cortical proximal tubule, and SGLT2 is likely to be the major transporter responsible for this reuptake. SGLT2 is a 672 amino acid protein containing 14 membrane-spanning segments that is predominantly expressed in the early S1 segment of the renal proximal
- 35 tubules. The substrate specificity, sodium dependence,

005049-5196103

143

and localization of SGLT2 are consistent with the properties of the high capacity, low affinity, sodium-dependent glucose transporter previously characterized in human cortical kidney proximal tubules. In addition,

- 5 hybrid depletion studies implicate SGLT2 as the predominant Na^+ /glucose cotransporter in the S1 segment of the proximal tubule, since virtually all Na-dependent glucose transport activity encoded in mRNA from rat kidney cortex is inhibited by an antisense
- 10 oligonucleotide specific to rat SGLT2. SGLT2 is a candidate gene for some forms of familial glucosuria, a genetic abnormality in which renal glucose reabsorption is impaired to varying degrees. None of these syndromes investigated to date map to the SGLT2 locus on chromosome
- 15 16. However, the studies of highly homologous rodent SGLTs strongly implicate SGLT2 as the major renal sodium-dependent transporter of glucose and suggest that the glucosuria locus that has been mapped encodes an SGLT2 regulator. Inhibition of SGLT2 would be predicted to
- 20 reduce plasma glucose levels via enhanced glucose excretion in diabetic patients.

- SGLT1, another Na-dependent glucose cotransporter that is 60% identical to SGLT2 at the amino acid level, is expressed in the small intestine and in the more
- 25 distal S3 segment of the renal proximal tubule. Despite their sequence similarities, human SGLT1 and SGLT2 are biochemically distinguishable. For SGLT1, the molar ratio of Na^+ to glucose transported is 2:1, whereas for SGLT2, the ratio is 1:1. The K_m for Na^+ is 32 and 250-
- 30 300 mM for SGLT1 and SGLT2, respectively. K_m values for uptake of glucose and the nonmetabolizable glucose analog α -methyl-D-glucopyranoside (AMG) are similar for SGLT1 and SGLT2, i.e. 0.8 and 1.6 mM (glucose) and 0.4 and 1.6 mM (AMG) for SGLT1 and SGLT2 transporters, respectively.

005049-51946109

795
K4

However, the two transporters do vary in their substrate specificities for sugars such as galactose, which is a substrate for SGLT1 only.

Administration of phlorizin, a specific inhibitor of SGLT activity, provided proof of concept *in vivo* by promoting glucose excretion, lowering fasting and fed plasma glucose, and promoting glucose utilization without hypoglycemic side effects in several diabetic rodent models and in one canine diabetes model. No adverse effects on plasma ion balance, renal function or renal morphology have been observed as a consequence of phlorizin treatment for as long as two weeks. In addition, no hypoglycemic or other adverse effects have been observed when phlorizin is administered to normal animals, despite the presence of glycosuria. Administration of an inhibitor of renal SGLTs for a 6-month period (Tanabe Seiyaku) was reported to improve fasting and fed plasma glucose, improve insulin secretion and utilization in obese NIDDM rat models, and offset the development of nephropathy and neuropathy in the absence of hypoglycemic or renal side effects.

Phlorizin itself is unattractive as an oral drug since it is a nonspecific SGLT1/SGLT2 inhibitor that is hydrolyzed in the gut to its aglycone phloretin, which is a potent inhibitor of facilitated glucose transport. Concurrent inhibition of facilitative glucose transporters (GLUTs) is undesirable since such inhibitors would be predicted to exacerbate peripheral insulin resistance as well as promote hypoglycemia in the CNS. Inhibition of SGLT1 could also have serious adverse consequences as is illustrated by the hereditary syndrome glucose/galactose malabsorption (GGM), in which mutations in the SGLT1 cotransporter result in impaired glucose uptake in the intestine, and life-threatening diarrhea and dehydration. The biochemical differences between

005040-51940109

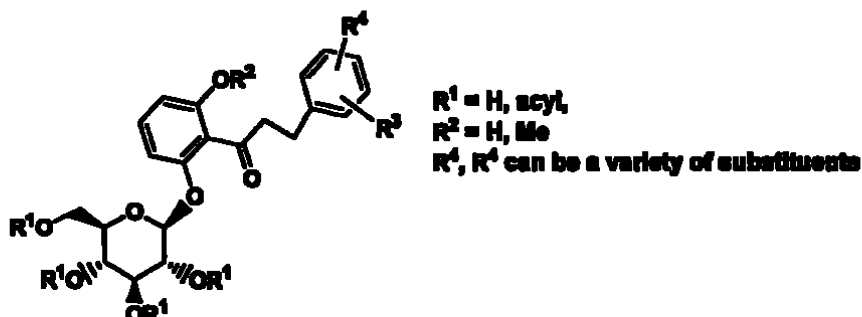
195-196

SGLT2 and SGLT1, as well as the degree of sequence divergence between them, allow for identification of selective SGLT2 inhibitors.

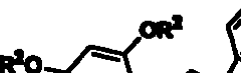
The familial glycosuria syndromes are conditions in which intestinal glucose transport, and renal transport of other ions and amino acids, are normal. Familial glycosuria patients appear to develop normally, have normal plasma glucose levels, and appear to suffer no major health deficits as a consequence of their disorder, despite sometimes quite high (110-114 g/daily) levels of glucose excreted. The major symptoms evident in these patients include polyphagia, polyuria and polydipsia, and the kidneys appear to be normal in structure and function. Thus, from the evidence available thus far, defects in renal reuptake of glucose appear to have minimal long term negative consequences in otherwise normal individuals.

The following references disclose O-aryl glucosides SGLT2 inhibitors for treating diabetes.

EP 598359A1 (also JP 035988) (Tanabe Seiyaku) discloses compounds of the following structure A



EP 0850948A1 discloses structures of the following genus B



$R^1 = \text{H, acyl, CO(alkyl)}$
 $R^2 = \text{H, allyl}$
 $R^3 = \text{H or Me}$



$R^1 = \text{H, acyl, CO(OAlkyl)}$
 $R^2 = \text{H, alkyl}$
 $R^3 = \text{H or Me}$

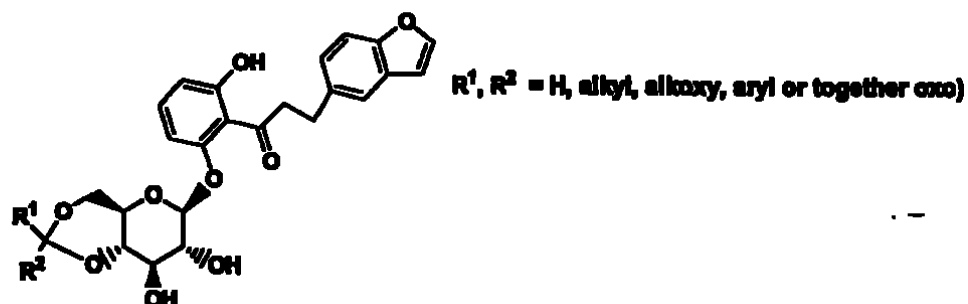


$R^1 = H, \text{ acylaryl}, CO(OAr)$
 $R^2 = H$

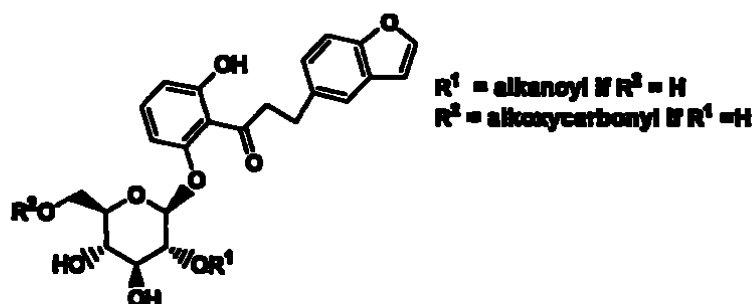
- 6 -

050500 = 040500

197



EP 773226-A1 discloses derivatives of structure B



5

JP 08027006-A discloses derivatives of structure A where various combinations of the glucose hydroxyl are acylated and appears to be similar to EP 598359A1

10

EP 684254-A1 appears to encompass derivatives of structure B disclosed in JP 09188625A.

Other disclosures and publications which disclose SGLT2 inhibitors are as following:

15 K. Tsujihara, et al, Chem. Pharm. Bull. 44, 1174-1180 (1996)

M. Hongu et al, Chem. Pharm. Bull. 46, 22-33 (1998)

M. Hongu et al, Chem. Pharm. Bull. 46, 1545-1555 (1998)

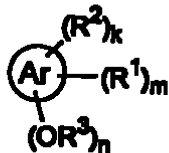
A. Oku et al, Diabetes, 48, 1794-1800 (1999)

20

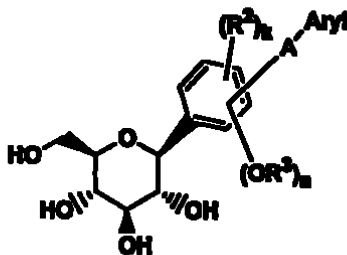
JP 10245391 (Dainippon) discloses 500 structures as hypoglycemic agents for treatment of diabetes. These are O-glucosides of hydroxylated coumarins.

005040-51940109

WO 98/31697 disclosed compounds of the structure



Where Ar includes, among others, phenyl, biphenyl, diphenylmethane, diphenylethane, and diphenylether, and
 5 R^1 is a glycoside, R^2 is H, OH, amino, halogen, carboxy, alkyl, cycloalkyl, or carboxamido and R^3 is hydrogen, alkyl, or acyl, and k, m, and n are independently 1 - 4. A subset of compounds disclosed in WO 98/31697 contains compounds of the following structures



A is O or $(CH_2)_x$ where x = 0-3

R^3 is hydrogen, alkyl or acyl group where n is 1-4

R^2 is hydrogen, alkyl, OH, NH_2 , halogen, CO_2H or carboximide where k is 1-4

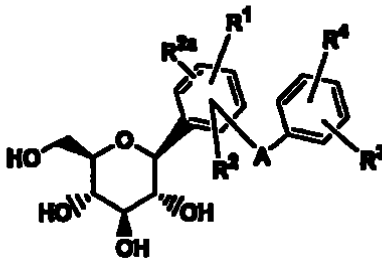
10

which are disclosed for use in the treatment or prevention of inflammatory diseases, autoimmune diseases, infections, cancer, and cancer metastasis, reperfusion disorders, thrombosis, ulcer, wounds, osteoporosis,
 15 diabetes mellitus, atherosclerosis, among others.

Description of the Invention

In accordance with the present invention, C-aryl glucoside compounds are provided which have the structure

20 I.



wherein

R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR⁵, lower alkyl, CF₃, OCHF₂, OCF₃, or halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a} together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{3a}, OAr₁, OCH₂Ar₁, lower alkyl, cycloalkyl, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halogen, -CN, -CO₂R^{3b}, -CO₂H, -COR^{3b}, -CH(OH)R^{3c}, -CH(OR^{3b})R^{3d}, -CONR⁶R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NH₂SO₂R^{5d}, -NH₂SO₂Ar₁, Ar₁, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Ar₁, or a five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂, or R^3 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} and R^{5h} are independently lower alkyl;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} and R^{6d} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the nitrogen to which they are attached form an annelated five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

A is O, S, NH, or (CH₂)_n where n is 0 - 3, and a pharmaceutically acceptable salt thereof, all stereoisomers thereof, and all prodrug esters thereof.

The compounds of formula I of the invention as defined above also include the proviso that where A is (CH₂)_n where n is 0, 1, 2, or 3 or A is O, and at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is OH or OR⁵, then at least one of R^1 ,

R², and R^{2a} is CF₃, OCF₃, or OCHF₂ and/or at least one of R³ and R⁴ is CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, CH(OR^{5b})R^{6d}, CH(OH)R^{6c}, COR^{6b}, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5a}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Aryl.

5 Preferred compounds of formula I as defined above include the proviso that where A is (CH₂)_n where n is 0, 1, 2, or 3 or A is O, and at least one of R¹, R², R^{2a}, R³ and R⁴ is OH or OR⁵, then at least one of R¹, R², and R^{2a} is CF₃, OCF₃, or OCHF₂ and/or at least one of R³ and R⁴ is
10 CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, CH(OR^{5b})R^{6d}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5a}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Aryl.

The compounds of formula I possess activity as inhibitors of the sodium dependent glucose transporters
15 found in the intestine and kidney of mammals and are useful in the treatment of diabetes and the micro- and macrovascular complications of diabetes such as retinopathy, neuropathy, nephropathy, and wound healing.

The present invention provides for compounds of
20 formula I, pharmaceutical compositions employing such compounds and for methods of using such compounds.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating diabetes, especially type II diabetes, including complications of
25 diabetes, including retinopathy, neuropathy, nephropathy and wound healing, and related diseases such as insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids or glycerol, obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, atherosclerosis and
30 hypertension, and for increasing high density lipoprotein levels, wherein a therapeutically effective amount of a compound of structure I is administered to a human patient in need of treatment.

In addition, in accordance with the present
35 invention, a method is provided for treating diabetes and

related diseases as defined above and hereinafter,
wherein a therapeutically effective amount of a
combination of a compound of structure I and another type
antidiabetic agent and/or hypolipidemic agent is

5 administered to a human patient in need of treatment.

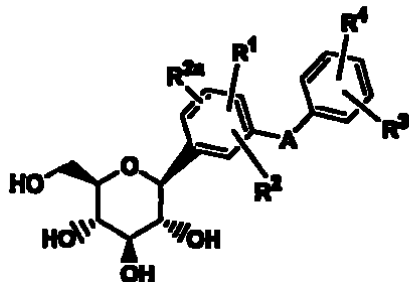
The conditions, diseases, and maladies collectively
referred to as "Syndrome X" (also known as Metabolic
Syndrome) are detailed in Johannsson *J. Clin. Endocrinol.*
Metab., 82, 727-34 (1997).

10 The term "other type of therapeutic agents" as
employed herein refers to one or more antidiabetic agents
(other than SGLT2 inhibitors of formula I), one or more
anti-obesity agents, and/or one or more lipid-lowering
agents (including anti-atherosclerosis agents).

15 In the above method of the invention, the compound
of structure I of the invention will be employed in a
weight ratio to the one, two or more antidiabetic agent
and/or one, two or more other type therapeutic agent
(depending upon its mode of operation) within the range
20 from about 0.01:1 to about 300:1, preferably from about
0.1:1 to about 10:1.

Preferred are compounds of formula IA

IA



25 wherein A is CH₂ or O or S and is linked meta to the
glucoside;

R¹, R² and R^{2a} are independently selected from H,
alkyl or OCHF₂ or two of R¹, R² and R^{2a} are H and the other
is OCHF₂;

R^3 and R^4 are independently selected from alkyl, alkoxy, CHF_2O , $\text{R}^{\text{Sa}}\text{S}$, OH , $\text{R}^{\text{Sa}}\text{O}$, $\text{CO}_2\text{R}^{\text{Sa}}$, $-3,4-(\text{OCH}_2\text{O})-$, $-\text{COR}^{\text{Sa}}$,

$-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{\text{Sc}}$, $-\text{CH}(\text{OR}^{\text{Sh}})\text{R}^{\text{Sd}}$, CF_3 , $\text{R}^{\text{Sa}}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $\text{R}^{\text{Sc}}\text{SO}_2$, aryl, aryl $\text{SO}_2\text{NH}-$, $\text{R}^{\text{Sd}}\text{SO}_2\text{NH}-$, COOH , thiadiazole, tetrazole; aryl-
5 $\text{CH}_2\text{O}-$, CF_3O , aryloxy, or H .

More preferred are compounds of formula I where A is CH_3 ;

R^1 is hydrogen or alkyl;

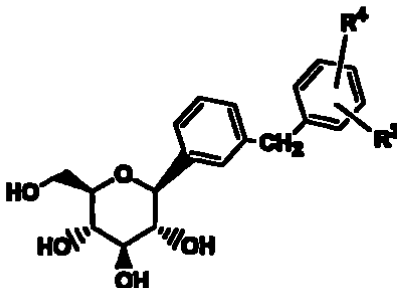
R^2 and R^{2a} are each H ;

10 R^3 is H ;

R^4 is alkyl, $-\text{COR}^{\text{Sa}}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{\text{Sc}}$, $-\text{CH}(\text{OR}^{\text{Sh}})\text{R}^{\text{Sd}}$, $\text{R}^{\text{Sa}}\text{O}$, CHF_2O , CF_3O or $\text{R}^{\text{Sa}}\text{S}$. It is preferred that the R^4 substituent be linked at the para position.

Most preferred are compounds of formula I of the
15 structure IB

IB



where one of R^3 and R^4 is alkyl and the other is H .

20 Detailed Description of the Invention

The compounds of formula I of the invention can be prepared as shown in the following reaction schemes and description thereof wherein temperatures are expressed in degrees Centigrade.

25 Compounds of formula I where A is O or NH or $(\text{CH}_2)_2$ can be prepared as shown in Scheme 1 by treatment of compounds of formula II

0050th - 0405th



10 intermediates) can be prepared by treatment of compounds of formula III with silanes such as Et_3SiH in a solvent such as MeCN containing a Lewis acid such as $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ at -30° .

III

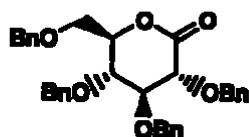


IV



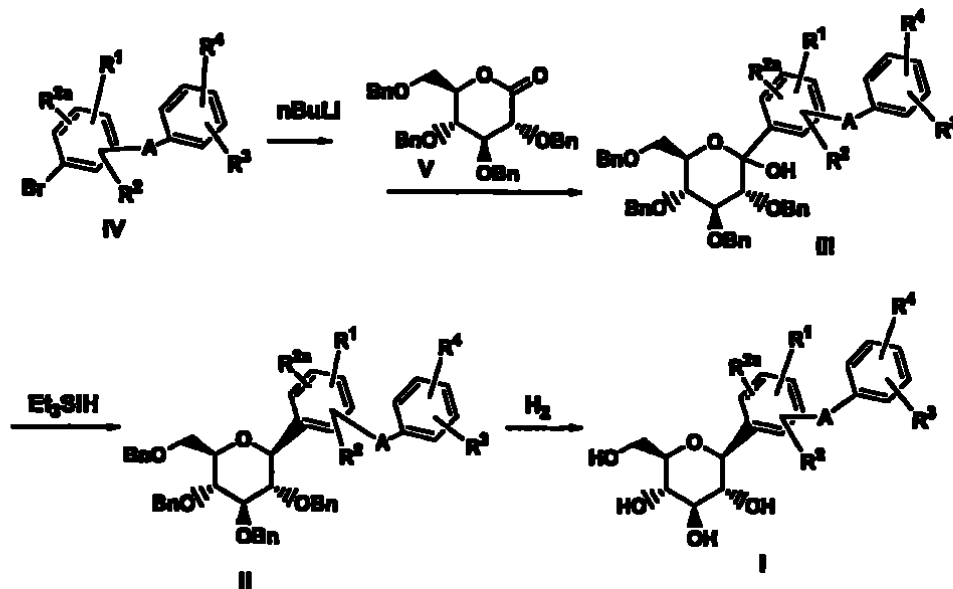
with compound V.

V



- Compounds of formula IV are activated for coupling
 5 by treatment with *n*-BuLi or *t*-BuLi at -78° in a solvent such as THF prior to addition of lactone V. Preparation of lactone V is described in. R. Benhaddou, S Czernecki, et al., *Carbohydr. Res.*, 260 (1994), 243-250.

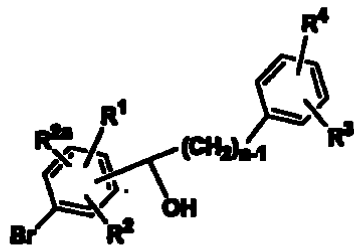
Scheme 1



10

Compounds of formula IV where A is $(CH_2)_n$ where $n = 1-3$ can be prepared as shown in Scheme 2 by treatment of compounds of formula VI

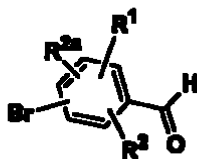
VI



15

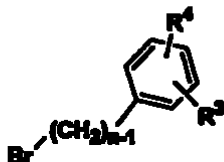
with silanes such as $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ or Et_3SiH in a solvent such as MeCN or CH_2Cl_2 containing a Lewis acid such as $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ or TFA at -30° to $+20^\circ$.

Compounds of formula VI can be prepared by coupling
5 commercially available bromobenzaldehydes of formula VII



with either the lithium or magnesium organometallic derivative of compounds of formula VIII

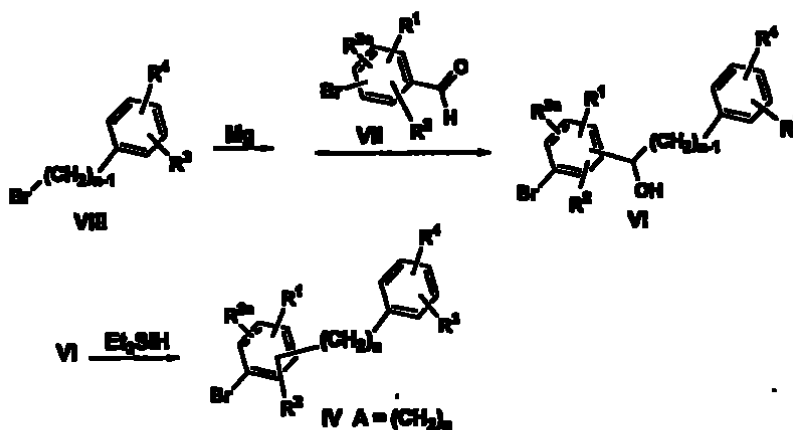
10 VIII



in a solvent such as Et_2O or THF using conditions familiar to those skilled in the art.

15 Compounds of formula VIII are either commercially available or readily prepared by standard methods known to those skilled in the art.

Scheme 2



20

20A
206

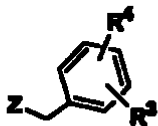
Compounds of formula I where R^4 is $CH(OR^{5b})R^{6d}$ can be prepared by treatment of compounds of formula I where R^4 is COR^{6b} sequentially with 1) an acetylating agent such as Ac_2O in a solvent such as pyridine alone or CH_2Cl_2 ,
 5 containing 1.5 equivalents of a base such as Et_3N , 2) a reducing agent such as $NaBH_4$ in a solvent such as $EtOH$,
 3) an alkylating agent such as $R^{5b}Br$ or $R^{5b}I$ in the presence of a base such as NAH in a solvent such as DMF ,
 10 and 4) alkaline ester hydrolysis conditions such as $LiOH$ in a 2:3:1 mixture of $THF/MeOH/H_2O$.

Compounds of formula I where R^4 is $CH(OH)R^{6c}$ can be prepared by treatment of compounds of formula I where R^4 is COR^{6b} with a reducing agent such as $NaBH_4$ in a solvent such as $EtOH$.

15 Compounds of formula I where R^4 is COR^{6b} can be prepared by treatment of compounds of formula II where R^4 is COR^{6b} with a Lewis acid such as BCl_3 or BBr_3 at -78° in a solvent such as CH_2Cl_2 .

20 Compounds of formula II where A is CH_2 and R^4 is $-COR^{6b}$ can be prepared as shown in Scheme 3 by coupling commercially available or readily accessible compounds of formula IX

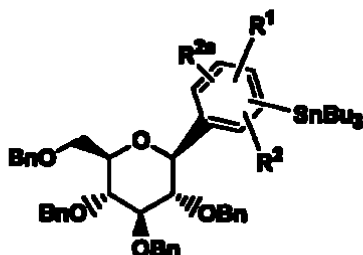
IX



25

where Z is Br or Cl with compounds of formula X

X

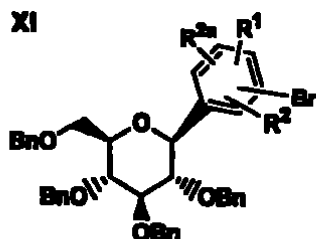


208
207

by heating the two components in a solvent such as PhMe in the presence of a catalyst such as $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Compounds of formula X (which are novel intermediates) can be prepared from compounds of formula

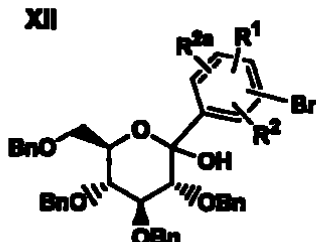
5 XI



by treatment with $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ and a catalyst such as $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ in a solvent such as toluene.

Compounds of formula XI (which are novel intermediates) can be prepared from compounds of formula

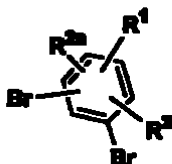
10 XII



by treatment with silanes such as $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ or Et_3SiH in a solvent such as MeCN containing a Lewis acid such as $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ at -30° .

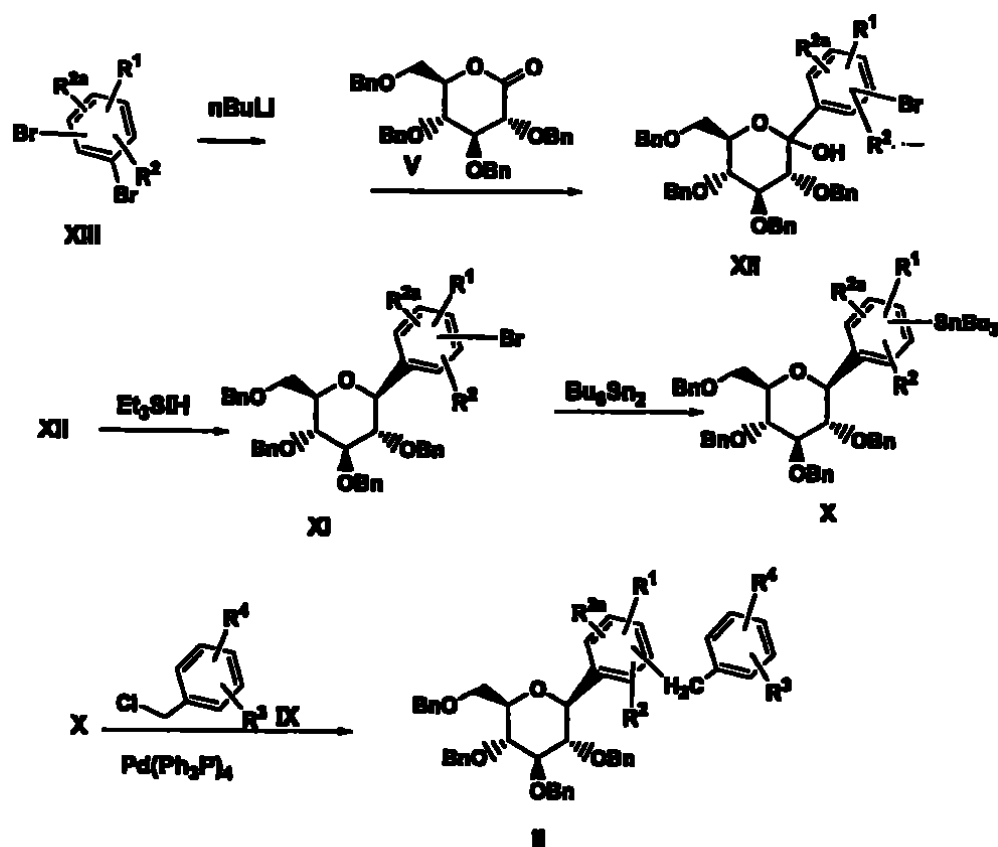
Compounds of formula XII (which are novel intermediates) can be prepared by coupling compound V with the organolithium obtained upon treatment of compounds of formula XIII

20 XIII

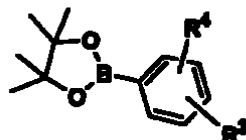


with $n\text{-BuLi}$ or $t\text{-BuLi}$ at -78° in THF.

Scheme 3



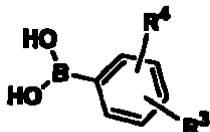
Compounds of formula II where A is a bond can be prepared as shown in Scheme 4 by coupling compounds of formula XI with compounds of formula XIV



or the corresponding boronic acid XXIII.

210
209

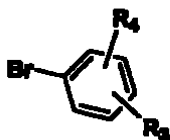
XXIII



Coupling entails heating in the presence of a catalyst such as $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, employing a solvent such as 3:1

- 5 PhMe/EtOH containing Na_2CO_3 . Compounds of formula XXIII are either commercially available or can be prepared upon treatment of compounds of formula XIV with BCl_3 . Compounds of formula XIV can be prepared by heating compounds of formula XV

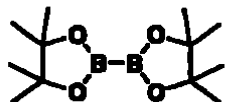
10 XV



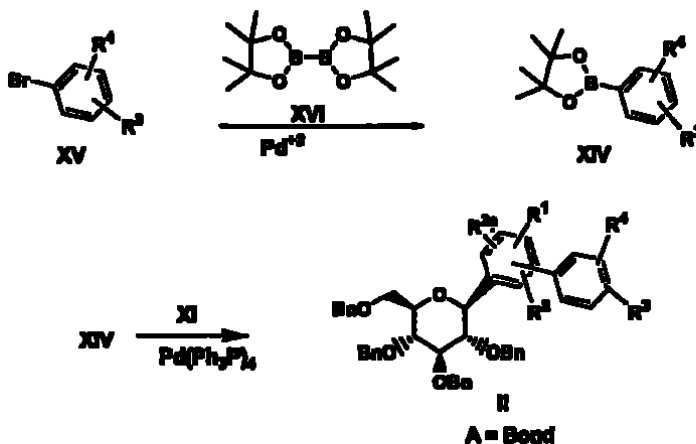
in a solvent such as DMSO containing a catalyst such as $\text{PdCl}_2\cdot\text{dppf}$ and a base such as KOAc with compound XVI.

XVI

15



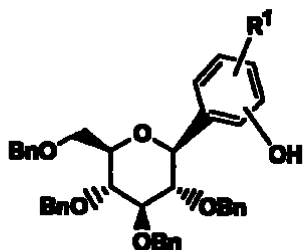
Scheme 4



210

Compounds of formula II, where A = CH₂ and R² = OH, can be prepared as shown in Scheme 5 upon sequential treatment of compounds of formula XVII

XVII

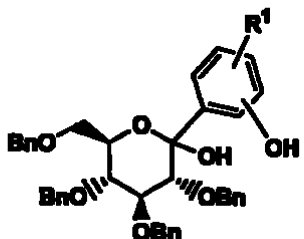


5

with a base such as NaH followed by heating with compounds of formula IX in a solvent such as PhMe.

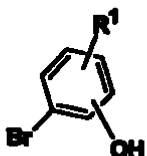
Compounds of formula XVII can be prepared from compounds of formula XVIII

10 XVIII



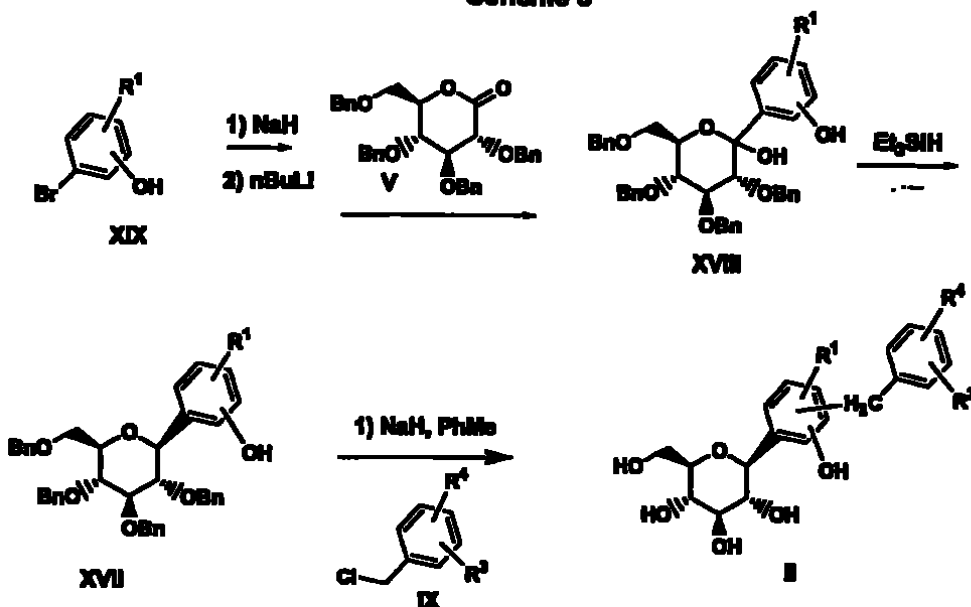
by treatment with silanes such as Et₃SiH in a solvent such as MeCN containing a Lewis acid such as BF₃·Et₂O at -30°.

15 Compounds of compounds of formula XVIII can be prepared by coupling the compound of formula V with activated metalated derivatives of compounds of formula XIX



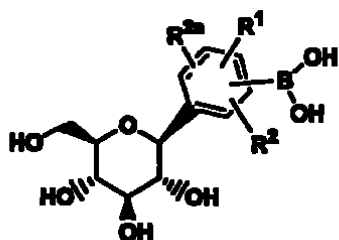
20 which are prepared by sequential treatment with a base such as NaH, KH, or KOtBu followed by an alkyllithium such as nBuLi or tBuLi in a solvent such as dry THF.

Scheme 5



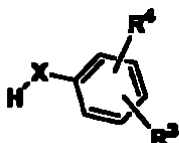
Compounds of formula I, where A = O or NH, can be prepared as shown in Scheme 6 by coupling compounds of formula XX

5 XX



with commercially available compounds of formula XXI where X = O or NH

10 XXI

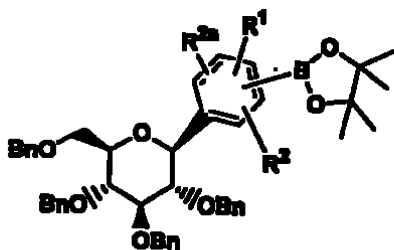


by heating in a solvent such as pyridine containing a base such as Et₃N, a catalyst such as Cu(OAc)₂, and molecular sieves.

212

Compounds of formula XX (which are novel intermediates) can be prepared by treating compounds of formula XXII with BCl_3 in a solvent such as CH_2Cl_2 at -78° .

5 XXII

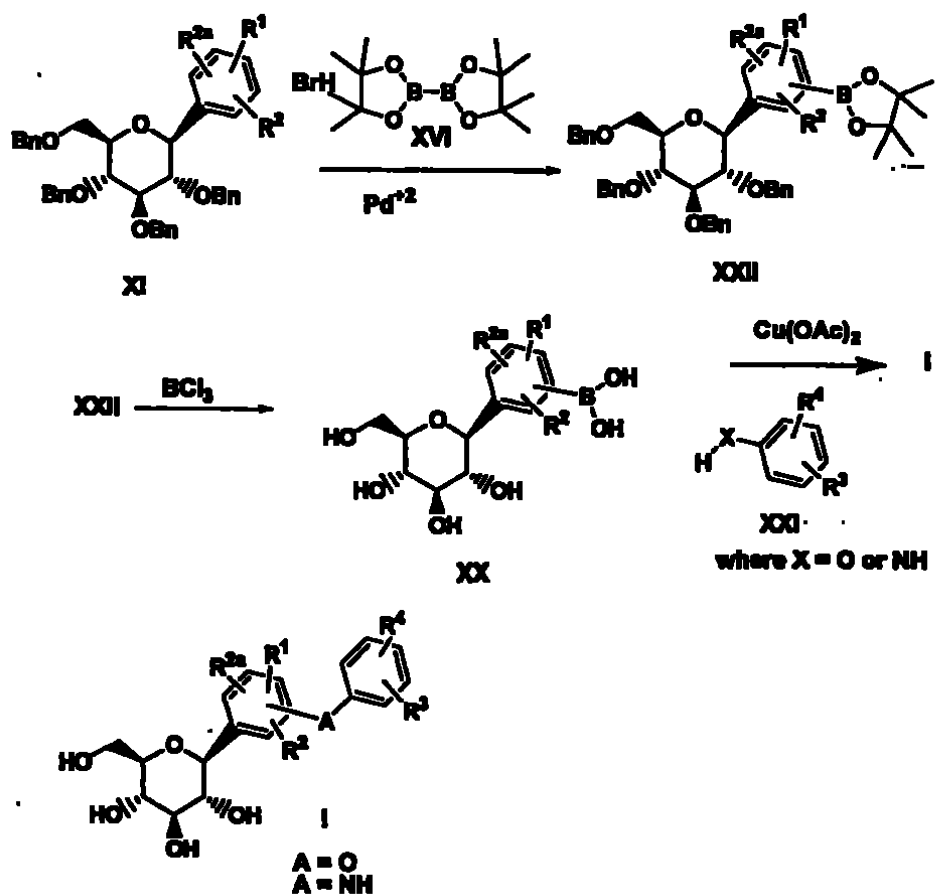


Compounds of formula XXII (which are novel intermediates) can be prepared by heating compounds of formula XI with compounds of formula XVI in a solvent such as DMSO containing a catalyst such as $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ and a base such as KOAc.

10

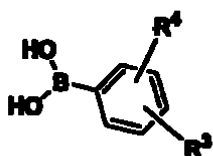
005040-57946109

Scheme 6



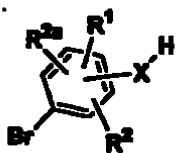
Compounds of formula IV where A is O or NH can be prepared as shown in Scheme 7 by coupling compounds of formula XXIII

5 XXIII



with compounds of formula XXIV where X = O or NH

XXIV



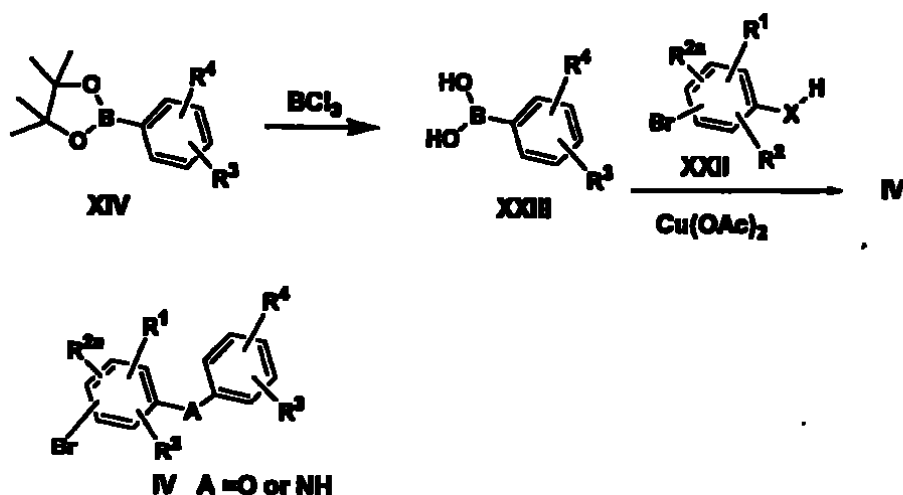
10

24

by heating in a solvent such as pyridine containing a base such as Et_3N , a catalyst such as $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ and molecular sieves.

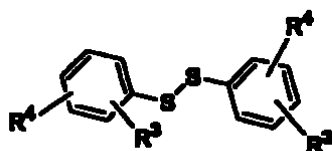
- 5 Compounds of formula XXIII can be prepared by treating compounds of formula XIV with BCl_3 in a solvent such as CH_2Cl_2 .

Scheme 7



- 10 Compounds of formula IV where A is S can be prepared as shown in Scheme 8 by coupling aryl disulfides of formula XXV

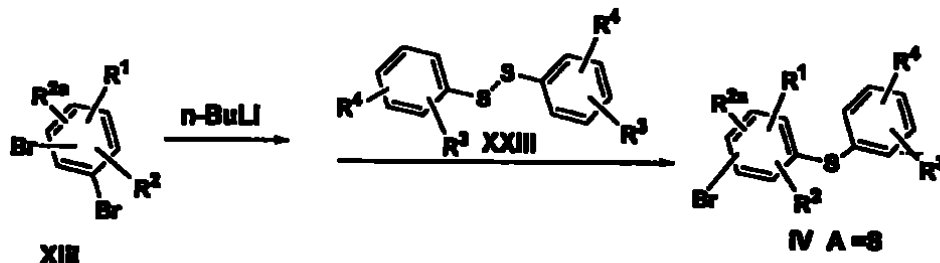
XXV



- 15 with the organolithium obtained upon metalation of compounds of formula XIII with $n\text{-BuLi}$ or $t\text{-BuLi}$ at -78° in THF.

216
215

Scheme 8



Listed below are definitions of various terms used to describe the compounds of the instant invention.

- 5 These definitions apply to the terms as they are used throughout the specification (unless they are otherwise limited in specific instances) either individually or as part of a larger group.
- 10 The following abbreviations are employed herein:
- Ph = phenyl
 Bn = benzyl
 t-Bu = tertiary butyl
- 15 Me = methyl
 Et = ethyl
 TMS = trimethylsilyl
 TMSN₃ = trimethylsilyl azide
 TBS = tert-butyldimethylsilyl
- 20 THF = tetrahydrofuran
 Et₂O = diethyl ether
 EtOAc = ethyl acetate
 DMF = dimethyl formamide
 MeOH = methanol
- 25 EtOH = ethanol
 i-PrOH = isopropanol
 HOAc or AcOH = acetic acid
 TFA = trifluoroacetic acid
 i-Pr₂NEt = diisopropylethylamine

216

Et₃N = triethylamine

DMAP = 4-dimethylaminopyridine

NaBH₄ = sodium borohydride

LiAlH₄ = lithium aluminum hydride

5 n-BuLi = n-butyllithium

Pd/C = palladium on carbon

KOH = potassium hydroxide

NaOH = sodium hydroxide

LiOH = lithium hydroxide

10 K₂CO₃ = potassium carbonate

NaHCO₃ = sodium bicarbonate

EDC (or EDC.HCl) or EDCI (or EDCI.HCl) or EDAC = 3-ethyl-3'-(dimethylamino)propyl- carbodiimide hydrochloride (or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

15 hydrochloride)

HOBT or HOBT.H₂O = 1-hydroxybenzotriazole hydrate

HOAT = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole

Ph₃P = triphenylphosphine

Pd(OAc)₂ = Palladium acetate

20 (Ph₃P)₄Pd⁰ = tetrakis triphenylphosphine palladium

Ar = argon

N₂ = nitrogen

min = minute(s)

h or hr = hour(s)

25 L = liter

mL = milliliter

μL = microliter

g = gram(s)

mg = milligram(s)

30 mol = moles

mmol = millimole(s)

meq = milliequivalent

RT = room temperature

sat or sat'd = saturated

35 aq. = aqueous

005070-5196109

718
27

TLC = thin layer chromatography

HPLC = high performance liquid chromatography

LC/MS = high performance liquid chromatography/mass spectrometry

5 MS or Mass Spec = mass spectrometry

NMR = nuclear magnetic resonance

mp = melting point

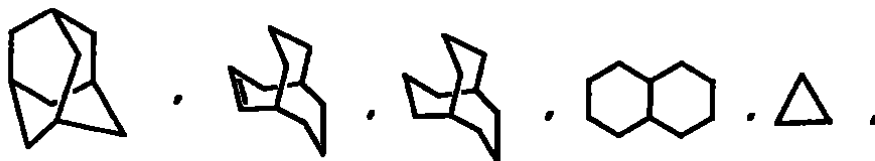
dppf = diphenylphosphinoferrocene

- 10 Unless otherwise indicated, the term "lower alkyl",
 "alkyl" or "alk" as employed herein alone or as part of
 another group includes both straight and branched chain
 hydrocarbons, containing 1 to 20 carbons, preferably 1 to
 10 carbons, more preferably 1 to 8 carbons, in the normal
 15 chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl,
 t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-
 dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl,
 decyl, undecyl, dodecyl, the various branched chain
 isomers thereof, and the like as well as such groups
 20 including 1 to 4 substituents such as halo, for example
 F, Br, Cl or I or CF₃, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, ..
 aryl(aryl) or diaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl,
 alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl,
 cycloalkylalkyloxy, optionally substituted amino,
 25 hydroxy, hydroxyalkyl, acyl, alkanoyl, heteroaryl,
 heteroaryloxy, cycloheteroalkyl, arylheteroaryl,
 arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy,
 aryloxyalkyl, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino,
 arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, haloalkyl,
 30 trihaloalkyl and/or alkylthio.

- Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as
 employed herein alone or as part of another group
 includes saturated or partially unsaturated (containing 1
 or 2 double bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 1
 35 to 3 rings, including monocyclicalkyl, bicyclicalkyl and

248 #29

- tricyclicalkyl, containing a total of 3 to 20 carbons forming the rings, preferably 3 to 10 carbons, forming the ring and which may be fused to 1 or 2 aromatic rings as described for aryl, which include cyclopropyl,
- 5 cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl and cyclododecyl, cyclohexenyl,



- 10 any of which groups may be optionally substituted with 1 to 4 substituents such as halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, cycloalkyl, alkylamido, alkanoylamino, oxo, acyl, arylcarbonylamino, amino, nitro, cyano, thiol and/or alkylthio and/or any of
- 15 the alkyl substituents.

The term "cycloalkenyl" as employed herein alone or as part of another group refers to cyclic hydrocarbons containing 3 to 12 carbons, preferably 5 to 10 carbons and 1 or 2 double bonds. Exemplary cycloalkenyl groups

20 include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclohexadienyl, and cycloheptadienyl, which may be optionally substituted as defined for cycloalkyl.

The term "alkanoyl" as used herein alone or as part

25 of another group refers to alkyl linked to a carbonyl group.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkenyl" or "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain

30 radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons, and more preferably 1 to 8 carbons in the normal chain, which include one to six double bonds in the normal

220
219

chain, such as vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-octenyl, 3-nonenyl, 4-decenyl, 3-undecenyl, 4-dodecenyl, 4,8,12-tetradecatrienyl, and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, hydroxy, heteroaryl, cycloheteroalkyl, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, alkylthio and/or any of the alkyl substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkynyl" or "alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons and more preferably 2 to 8 carbons in the normal chain, which include one triple bond in the normal chain, such as 2-propynyl, 3-butylnyl, 2-butylnyl, 4-pentylnyl, 3-pentylnyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-octynyl, 3-nonylnyl, 4-decynyl, 3-undecynyl, 4-dodecynyl and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, heteroaryl, cycloheteroalkyl, hydroxy, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, and/or alkylthio, and/or any of the alkyl substituents set out herein.

The terms "arylalkyl", "arylalkenyl" and "arylalkynyl" as used alone or as part of another group refer to alkyl, alkenyl and alkynyl groups as described above having an aryl substituent.

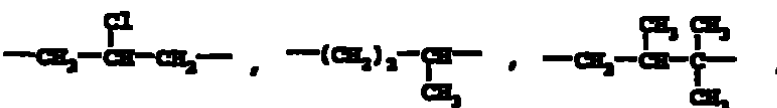
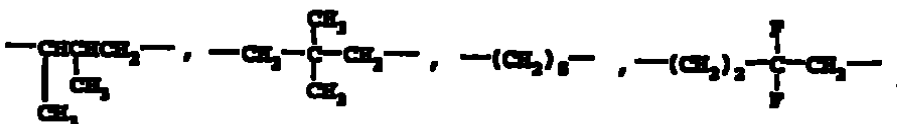
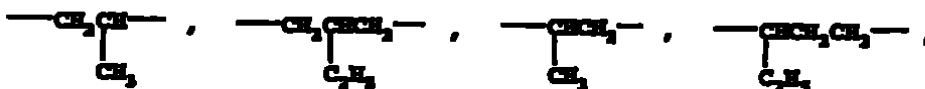
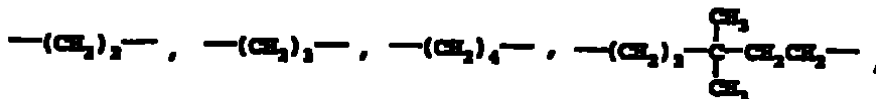
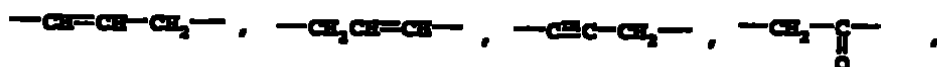
Where alkyl groups as defined above have single bonds for attachment to other groups at two different carbon atoms, they are termed "alkylene" groups and may optionally be substituted as defined above for "alkyl".

224
220

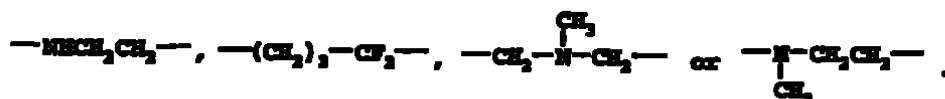
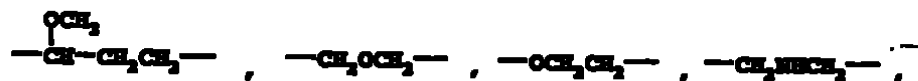
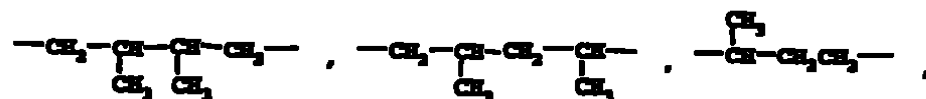
Where alkenyl groups as defined above and alkynyl groups as defined above, respectively, have single bonds for attachment at two different carbon atoms, they are termed "alkenylene groups" and "alkynylene groups", respectively, and may optionally be substituted as defined above for "alkenyl" and "alkynyl".

Suitable alkylene, alkenylene or alkynylene groups $(CH_2)_n$ or $(CH_2)_p$ (where p is 1 to 8, preferably 1 to 5, and n is 1 to 5, preferably 1 to 3, which includes alkylene, alkenylene or alkynylene groups) as defined herein, may optionally include 1, 2, or 3 substituents which include alkyl, alkenyl, halogen, cyano, hydroxy, alkoxy, amino, thioalkyl, keto, C₃-C₆ cycloalkyl, alkylcarbonylamino or alkylcarbonyloxy.

Examples of $(CH_2)_n$ or $(CH_2)_p$, alkylene, alkenylene and alkynylene include $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$,



221



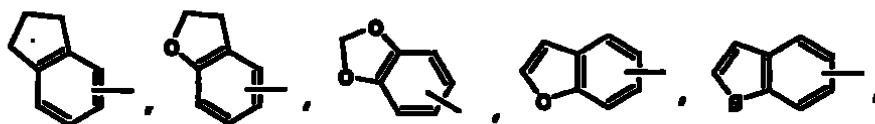
5

10 The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine, with chlorine or fluorine being preferred.

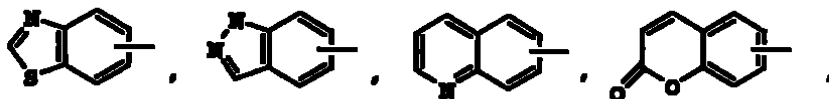
The term "metal ion" refers to alkali metal ions such as sodium, potassium or lithium and alkaline earth metal ions such as magnesium and calcium, as well as zinc and aluminum.

15 Unless otherwise indicated, the term "aryl" or "Aryl" as employed herein alone or as part of another group refers to monocyclic and bicyclic aromatic groups containing 6 to 10 carbons in the ring portion (such as phenyl or naphthyl including 1-naphthyl and 2-naphthyl)
20 and may optionally include one to three additional rings fused to a carbocyclic ring or a heterocyclic ring (such as aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl rings for example

25



13
4
222



and may be optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, or 3 groups selected from

5 hydrogen, halo, haloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkynyl, cycloalkyl-alkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, alkoxycarbonyl,

10 arylcarbonyl, arylalkenyl, aminocarbonylaryl, arylthio, arylsulfinyl, arylazo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylheteroaryl, heteroaryloxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, substituted amino wherein the amino includes 1 or 2 substituents (which are alkyl,

15 aryl or any of the other aryl compounds mentioned in the definitions), thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkoxyarylthio, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyloxy,

20 arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylamino or arylsulfonaminocarbonyl and/or any of the alkyl substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkoxy",

25 "alkoxy", "aryloxy" or "aralkoxy" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to an oxygen atom.

Unless otherwise indicated, the term "substituted

30 amino" as employed herein alone or as part of another group refers to amino substituted with one or two substituents, which may be the same or different, such as alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl,

223

cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl or thioalkyl. These substituents may be further substituted with a carboxylic acid and/or any of the alkyl

- 5 substituents as set out above. In addition, the amino substituents may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 4-morpholinyl, 4-thiamorpholinyl, 1-piperazinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, 4-
10 arylalkyl-1-piperazinyl, 4-diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, or 1-azepinyl, optionally substituted with alkyl, alkoxy, alkylthio, halo, trifluoromethyl or hydroxy.

- Unless otherwise indicated, the term "lower
15 alkylthio", "alkylthio", "arylthio" or "aralkylthio" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to a sulfur atom.

- Unless otherwise indicated, the term "lower
20 alkylamino", "alkylamino", "arylamino", or "arylalkylamino" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aryl or arylalkyl groups linked to a nitrogen atom.

- Unless otherwise indicated, the term "acyl" as
25 employed herein by itself or part of another group, as defined herein, refers to an organic radical linked to a

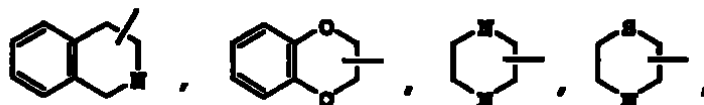
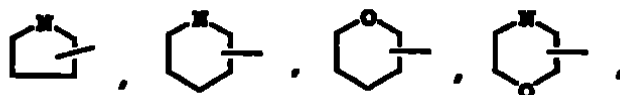
- carbonyl $\left(\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix} \right)$ group, examples of acyl groups include any
of the alkyl substituents attached to a carbonyl, such as
alkanoyl, alkenoyl, aroyl, aralkanoyl, heteroaroyl,
30 cycloalkanoyl, cycloheteroalkanoyl and the like.

Unless otherwise indicated, the term "cycloheteroalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5-, 6- or 7-membered saturated or partially unsaturated ring which includes 1 to 2

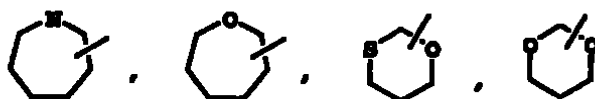
227
224

hetero atoms such as nitrogen, oxygen and/or sulfur, linked through a carbon atom or a heteroatom, where possible, optionally via the linker $(CH_2)_p$ (where p is 1, 2 or 3), such as

5



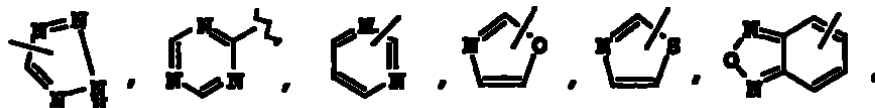
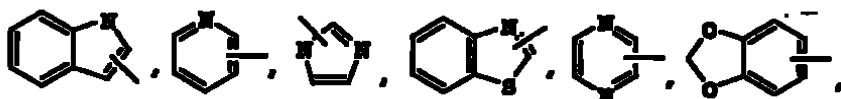
10



and the like. The above groups may include 1 to 4 substituents such as alkyl, halo, oxo and/or any of of the alkyl substituents set out herein. In addition, any of the cycloheteroalkyl rings can be fused to a cycloalkyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring.

Unless otherwise indicated, the term "heteroaryl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5- or 6- membered aromatic ring which includes 1, 2, 3 or 4 hetero atoms such as nitrogen, oxygen or sulfur, and such rings fused to an aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring (e.g. benzothiophenyl, indolyl), and includes possible N-oxides. The heteroaryl group may optionally include 1 to 4 substituents such as any of the the alkyl substituents set out above. Examples of heteroaryl groups include the following:

25



5



USUHU-STSHOTUS

and the like.

10 The term "cycloheteroalkylalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to cycloheteroalkyl groups as defined above linked through a C atom or heteroatom to a $(CH_2)_p$ chain.

15 The term "heteroarylalkyl" or "heteroarylalkenyl" as used herein alone or as part of another group refers to a heteroaryl group as defined above linked through a C atom or heteroatom to a $-(CH_2)_p-$ chain, alkylene or alkenylene as defined above.

20 The term "five, six or seven membered carbocycle or heterocycle" as employed herein refers to cycloalkyl or cycloalkenyl groups as defined above or heteroaryl groups or cycloheteroaryl groups as defined above, such as thiadiazole, tetrazole, imidazole, or oxazole.

25 The term "polyhaloalkyl" as used herein refers to an "alkyl" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as CF_3CH_2 , CF_3 or $CF_3CF_2CH_2$.

23b

The term "polyhaloalkyloxy" as used herein refers to an "alkoxy" or "alkyloxy" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as

5 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O or $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

The term "prodrug esters" as employed herein includes esters and carbonates formed by reacting one or more hydroxyls of compounds of formula I with alkyl, alkoxy, or aryl substituted acylating agents employing

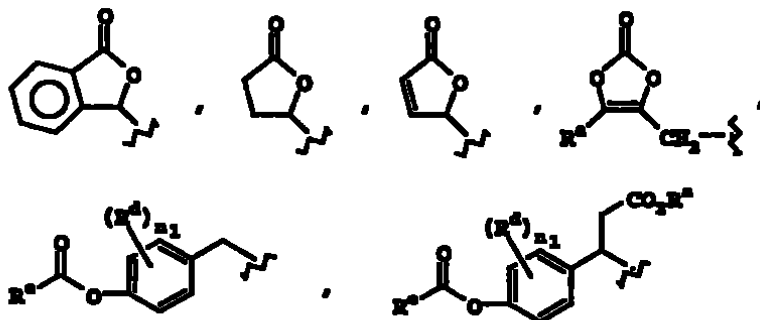
10 procedures known to those skilled in the art to generate acetates, pivalates, methylcarbonates, benzoates and the like. In addition, prodrug esters which are known in the art for carboxylic and phosphorus acid esters such as methyl, ethyl, benzyl and the like.

15 Examples of such prodrug esters include

$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{CH}_2-$, or



Other examples of suitable prodrug esters include



20

wherein R^a can be H, alkyl (such as methyl or t-butyl), arylalkyl (such as benzyl) or aryl (such as phenyl); R^b is H, alkyl, halogen or alkoxy, R^c is alkyl, aryl, arylalkyl or alkoxyl, and n_1 is 0, 1 or 2.

25

Where the compounds of structure I are in acid form they may form a pharmaceutically acceptable salt such as alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium,

005040-51946103

227

alkaline earth metal salts such as calcium or magnesium as well as zinc or aluminum and other cations such as ammonium, choline, diethanolamine, lysine (D or L), ethylenediamine, t-butylamine, t-octylamine, tris-
5 (hydroxymethyl)aminomethane (TRIS), N-methyl glucosamine (NMG), triethanolamine and dehydroabietylamine.

All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The compounds of the
10 present invention can have asymmetric centers at any of the carbon atoms including any one of the R substituents. Consequently, compounds of formula I can exist in enantiomeric or diastereomeric forms or in mixtures thereof. The processes for preparation can utilize
15 racemates, enantiomers or diastereomers as starting materials. When diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods for example, chromatographic or fractional crystallization.

Where desired, the compounds of structure I may be used in combination with one or more other types of
20 antidiabetic agents and/or one or more other types of therapeutic agents which may be administered orally in the same dosage form, in a separate oral dosage form or
25 by injection.

The other type of antidiabetic agent which may be optionally employed in combination with the SGLT2 inhibitor of formula I may be 1,2,3 or more antidiabetic agents or antihyperglycemic agents including insulin
30 secretagogues or insulin sensitizers, or other antidiabetic agents preferably having a mechanism of action different from SGLT2 inhibition and may include biguanides, sulfonyl ureas, glucosidase inhibitors, PPAR γ agonists, such as thiazolidinediones, α P2 inhibitors,
35 PPAR α/γ dual agonists, dipeptidyl peptidase IV (DP4)

238

inhibitors, and/or meglitinides, as well as insulin, and/or glucagon-like peptide-1 (GLP-1).

It is believed that the use of the compounds of structure I in combination with 1, 2, 3 or more other antidiabetic agents produces antihyperglycemic results greater than that possible from each of these medicaments alone and greater than the combined additive antihyperglycemic effects produced by these medicaments.

The other antidiabetic agent may be an oral antihyperglycemic agent preferably a biguanide such as metformin or phenformin or salts thereof, preferably metformin HCl.

Where the other antidiabetic agent is a biguanide, the compounds of structure I will be employed in a weight ratio to biguanide within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.1:1 to about 5:1.

The other antidiabetic agent may also preferably be a sulfonyl urea such as glyburide (also known as glibenclamide), glimepiride (disclosed in U.S. Patent No. 4,379,785), glipizide, gliclazide or chlorpropamide, other known sulfonylureas or other antihyperglycemic agents which act on the ATP-dependent channel of the β -cells, with glyburide and glipizide being preferred, which may be administered in the same or in separate oral dosage forms.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the sulfonyl urea in the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

The oral antidiabetic agent may also be a glucosidase inhibitor such as acarbose (disclosed in U.S. Patent No. 4,904,769) or miglitol (disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436), which may be administered in the same or in a separate oral dosage forms.

005040-57946703

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the glucosidase inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 50:1.

- 5 The compounds of structure I may be employed in combination with a PPAR γ agonist such as a thiazolidinedione oral anti-diabetic agent or other insulin sensitizers (which has an insulin sensitivity effect in NIDDM patients) such as troglitazone (Warner-Lambert's Rezulin[®], disclosed in U.S. Patent No. 10 4,572,912), rosiglitazone (SKB), pioglitazone (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (disclosed in U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Wellcome's GL-262570, englitazone (CP-68722, Pfizer) or darglitazone (CP-86325, Pfizer, 15 isaglitazone (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/MN), or YM-440 (Yamanouchi), preferably rosiglitazone and pioglitazone.

- 20 The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the thiazolidinedione in an amount within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

- 25 The sulfonyl urea and thiazolidinedione in amounts of less than about 150 mg oral antidiabetic agent may be incorporated in a single tablet with the compounds of structure I.

- 30 The compounds of structure I may also be employed in combination with a antihyperglycemic agent such as insulin or with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) such as GLP-1(1-36) amide, GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37) (as disclosed in U.S. Patent No. 5,614,492 to Habener, the disclosure of which is incorporated herein by reference), as well as AC2993 (Amylen) and LY-315902 (Lilly), which may be administered via injection, intranasal, or by 35 transdermal or buccal devices.

25
120

Where present, metformin, the sulfonyl ureas, such as glyburide, glimepiride, glipyrider, glipizide, chlorpropamide and gliclazide and the glucosidase inhibitors acarbose or miglitol or insulin (injectable, pulmonary, buccal, or oral) may be employed in formulations as described above and in amounts and dosing as indicated in the Physician's Desk Reference (PDR).

Where present, metformin or salt thereof may be employed in amounts within the range from about 500 to about 2000 mg per day which may be administered in single or divided doses one to four times daily.

Where present, the thiazolidinedione anti-diabetic agent may be employed in amounts within the range from about 0.01 to about 2000 mg/day which may be administered in single or divided doses one to four times per day.

Where present insulin may be employed in formulations, amounts and dosing as indicated by the Physician's Desk Reference.

Where present GLP-1 peptides may be administered in oral buccal formulations, by nasal administration or parenterally as described in U.S. Patent Nos. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 and 5,631,224 which are incorporated herein by reference.

The other antidiabetic agent may also be a PPAR α/γ dual agonist such as AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Marck) as well as those disclosed by Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), and in U.S. provisional application No. 60/155,400, filed September 22, 1999, (attorney file LA29) the disclosure of which is incorporated herein by reference, employing dosages as set out therein, which

005049-51346103

231

compounds designated as preferred are preferred for use herein.

The other antidiabetic agent may be an α P2 inhibitor such as disclosed in U.S. application Serial No.

- 5 09/391,053, filed September 7, 1999, and in U.S. provisional application No. 60/127,745, filed April 5, 1999 (attorney file LA27*), employing dosages as set out herein. Preferred are the compounds designated as preferred in the above application.

- 10 The other antidiabetic agent may be a DP4 inhibitor such as disclosed in WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(8)-pyrrolidine)
- 15 (Novartis) (preferred) as disclosed by Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (tryptophyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (disclosed by Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-cyanopyrrolidides and 4-
- 20 cyanopyrrolidides as disclosed by Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 and 2745-2748 (1996) employing dosages as set out in the above references.

- 25 The meglitinide which may optionally be employed in combination with the compound of formula I of the invention may be repaglinide, nateglinide (Novartis) or KAD1229 (PF/Kissei), with repaglinide being preferred.

- The SGLT2 inhibitor of formula I will be employed in a weight ratio to the meglitinide, PPAR γ agonist, PPAR
- 30 α/γ dual agonist, α P2 inhibitor or DP4 inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

The hypolipidemic agent or lipid-lowering agent which may be optionally employed in combination with the

287
232

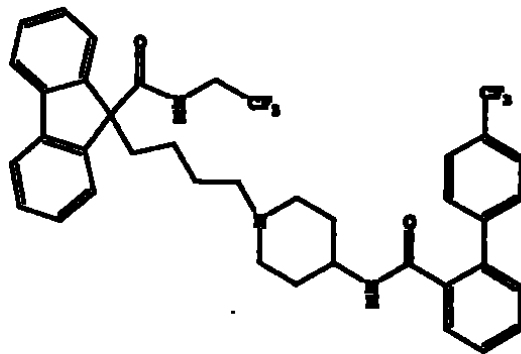
compounds of formula I of the invention may include 1,2,3 or more MTP inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, fibric acid derivatives, ACAT inhibitors, lipoxxygenase inhibitors, cholesterol
5 absorption inhibitors, ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitors, upregulators of LDL receptor activity, bile acid sequestrants, and/or nicotinic acid and derivatives thereof.

MTP inhibitors employed herein include MTP
10 inhibitors disclosed in U.S. Patent No. 5,595,872, U.S. Patent No. 5,739,135, U.S. Patent No. 5,712,279, U.S. Patent No. 5,760,246, U.S. Patent No. 5,827,875, U.S. Patent No. 5,885,983 and U.S. Application Serial No. 09/175,180 filed October 20, 1998, now U.S. Patent No.
15 5,962,440. Preferred are each of the preferred MTP inhibitors disclosed in each of the above patents and applications.

All of the above U.S. Patents and applications are incorporated herein by reference.

20 Most preferred MTP inhibitors to be employed in accordance with the present invention include preferred MTP inhibitors as set out in U.S. Patent Nos. 5,739,135 and 5,712,279, and U.S. Patent No. 5,760,246.

The most preferred MTP inhibitor is 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-Trifluoroethoxy)benzoyl]amino]-1-piperidinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide



233

The hypolipidemic agent may be an HMG CoA reductase inhibitor which includes, but is not limited to, mevastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatin (mevinolin) and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatin and related compounds such as disclosed in U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,448,784 and 4,450,171. Other HMG CoA reductase inhibitors which may be employed herein include, but are not limited to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,354,772, cerivastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 5,006,530 and 5,177,080, atorvastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and 5,686,104, atavastatin (Nissan/Sankyo's nisvastatin (NK-104)) disclosed in U.S. Patent No. 5,011,930, Shionogi-Astra/Zeneca visastatin (ZD-4522) disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440, and related statin compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,753,675, pyrazole analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in U.S. Patent No. 4,613,610, indene analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in PCT application WO 86/03488, 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-ones and derivatives thereof as disclosed in U.S. Patent No. 4,647,576, Searle's SC-45355 (a 3-substituted pentanedioic acid derivative) dichloroacetate, imidazole analogs of mevalonolactone as disclosed in PCT application WO 86/07054, 3-carboxy-2-hydroxy-propane-phosphonic acid derivatives as disclosed in French Patent No. 2,596,393, 2,3-disubstituted pyrrole, furan and thiophene derivatives as disclosed in European Patent Application No. 0221025, naphthyl analogs of mevalonolactone as disclosed in U.S. Patent No. 4,686,237, octahydronaphthalenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,499,289, keto analogs of mevinolin

235
234

(lovastatin) as disclosed in European Patent Application No. 0,142,146 A2, and quinoline and pyridine derivatives disclosed in U.S. Patent No. 5,506,219 and 5,691,322.

In addition, phosphinic acid compounds useful in inhibiting HMG CoA reductase suitable for use herein are disclosed in GB 2205837.

The squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include, but are not limited to, α -phosphonosulfonates disclosed in U.S. Patent No. 5,712,396, those disclosed by Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, including isoprenoid (phosphinylmethyl)phosphonates as well as other known squalene synthetase inhibitors, for example, as disclosed in U.S. Patent No. 4,871,721 and 4,924,024 and in Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

In addition, other squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include the terpenoid pyrophosphates disclosed by P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, the farnesyl diphosphate analog A and presqualene pyrophosphate (PSQ-PP) analogs as disclosed by Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, phosphinylphosphonates reported by McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 and cyclopropanes reported by Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Other hypolipidemic agents suitable for use herein include, but are not limited to, fibric acid derivatives, such as fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clinofibrate and the like, probucol, and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,674,836, probucol and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants such as cholestyramine,

005070-51946103

235

colestipol and DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), as well as lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative), melinamide (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea derivatives), nicotinic acid, acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylic acid, aspirin, poly(diallylmethylamine) derivatives such as disclosed in U.S. Patent No. 4,759,923, quaternary amine poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other known serum cholesterol lowering agents.

The other hypolipidemic agent may be an ACAT inhibitor such as disclosed in, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al,

237
Bib

Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

The hypolipidemic agent may be an upregulator of LD2 receptor activity such as MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) and LY295427 (Eli Lilly).

The hypolipidemic agent may be a cholesterol absorption inhibitor preferably Schering-Plough's SCH48461 as well as those disclosed in Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) and J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

The hypolipidemic agent may be an ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitor such as disclosed in Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, atavastatin and ZD-4522.

The above-mentioned U.S. patents are incorporated herein by reference. The amounts and dosages employed will be as indicated in the Physician's Desk Reference and/or in the patents set out above.

The compounds of formula I of the invention will be employed in a weight ratio to the hypolipidemic agent (were present), within the range from about 500:1 to about 1:500, preferably from about 100:1 to about 1:100.

The dose administered must be carefully adjusted according to age, weight and condition of the patient, as well as the route of administration, dosage form and regimen and the desired result.

23
257

The dosages and formulations for the hypolipidemic agent will be as disclosed in the various patents and applications discussed above.

5 The dosages and formulations for the other hypolipidemic agent to be employed, where applicable, will be as set out in the latest edition of the Physicians' Desk Reference.

10 For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing the MTP inhibitor in an amount within the range of from about 0.01 mg/kg to about 500 mg and preferably from about 0.1 mg to about 100 mg, one to four times daily.

15 A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the MTP inhibitor in an amount of from about 1 to about 500 mg, preferably from about 2 to about 400 mg, and more preferably from about 5 to about 250 mg, one to four times daily.

20 For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing an HMG CoA reductase inhibitor, for example, pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin in dosages employed as indicated in the Physician's Desk Reference, such as in an amount within the range of from about 1 to 2000 mg, and preferably from about 4 to about 200 mg.

25 The squalene synthetase inhibitor may be employed in dosages in an amount within the range of from about 10 mg to about 2000 mg and preferably from about 25 mg to about 200 mg.

30 A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the HMG CoA reductase inhibitor in an amount from about 0.1 to about 100 mg, preferably from about 5 to about 80 mg, and more preferably from about 10 to about 40 mg.

35 A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules will contain the squalene synthetase inhibitor

US 5,194,615

233

in an amount of from about 10 to about 500 mg, preferably from about 25 to about 200 mg.

The other hypolipidemic agent may also be a lipoxxygenase inhibitor including a 15-lipoxxygenase (15-
5 LO) inhibitor such as benzimidazole derivatives as disclosed in WO 97/12615, 15-LO inhibitors as disclosed in WO 97/12613, isothiazolones as disclosed in WO 96/38144, and 15-LO inhibitors as disclosed by Sendobry et al "Attenuation of diet-induced
10 atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, and Cornicelli et al, "15-Lipoxxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular
15 Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

The compounds of formula I and the hypolipidemic agent may be employed together in the same oral dosage form or in separate oral dosage forms taken at the same time.

20 The compositions described above may be administered in the dosage forms as described above in single or divided doses of one to four times daily. It may be advisable to start a patient on a low dose combination and work up gradually to a high dose combination.

25 The preferred hypolipidemic agent is pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin.

The other type of therapeutic agent which may be optionally employed with the SGLT2 inhibitor of formula I
30 may be 1, 2, 3 or more of an anti-obesity agent including a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta drug and/or an anorectic agent.

The beta 3 adrenergic agonist which may be
35 optionally employed in combination with a compound of

239

formula I may be AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), or CP331648 (Pfizer) or other known beta 3 agonists as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 and 5,488,064, with
5 AJ9677, L750,355 and CP331648 being preferred.

The lipase inhibitor which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be orlistat or ATL-962 (Alizyme), with orlistat being preferred.

10 The serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be sibutramine, topiramate (Johnson & Johnson) or axokine (Regeneron), with sibutramine and topiramate being preferred.

15 The thyroid receptor beta compound which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be a thyroid receptor ligand as disclosed in WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) and GB98/284425 (KaroBio), with compounds of the KaroBio
20 applications being preferred.

The anorectic agent which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine or mazindol, with dexamphetamine being preferred.

25 The various anti-obesity agents described above may be employed in the same dosage form with the compound of formula I or in different dosage forms, in dosages and regimens as generally known in the art or in the PDR.

In carrying out the method of the invention, a
30 pharmaceutical composition will be employed containing the compounds of structure I, with or without another antidiabetic agent and/or antihyperlipidemic agent, or other type therapeutic agent, in association with a pharmaceutical vehicle or diluent. The pharmaceutical
35 composition can be formulated employing conventional

US 5,541,204

240

solid or liquid vehicles or diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration. The compounds can be administered to mammalian species including humans, monkeys, dogs, etc. by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, granules or powders, or they can be administered by a parenteral route in the form of injectable preparations, or they can be administered intranasally or in transdermal patches. The dose for adults is preferably between 10 and 2,000 mg per day, which can be administered in a single dose or in the form of individual doses from 1-4 times per day.

A typical injectable preparation is produced by aseptically placing 250 mg of compounds of structure I into a vial, aseptically freeze-drying and sealing. For use, the contents of the vial are mixed with 2 mL of physiological saline, to produce an injectable preparation.

SGLT2 inhibitor activity of the compounds of the invention may be determined by use of an assay system as set out below.

Assay for SGLT2 Activity

The mRNA sequence for human SGLT2 (GenBank #M95549) was cloned by reverse-transcription and amplification from human kidney mRNA, using standard molecular biology techniques. The cDNA sequence was stably transfected into CHO cells, and clones were assayed for SGLT2 activity essentially as described in Ryan et al. (1994). Evaluation of inhibition of SGLT2 activity in a clonally selected cell line was performed essentially as described in Ryan et al., with the following modifications. Cells were grown in 96-well plates for 2-4 days to 75,000 or 30,000 cells per well in F-12 nutrient mixture (Ham's F-

005049-2156109

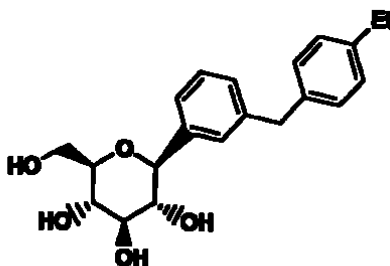
241

12), 10% fetal bovine serum, 300 ug/ml Geneticin and penicillin-streptomycin. At confluence, cells were washed twice with 10 mM Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM N-methyl-D-glucamine, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄. Cells then were incubated with 10 μ M [¹⁴C]AMG, and 10 μ M inhibitor (final DMSO =0.5%) in 10 mM Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄ at 37°C for 1.5 hr. Uptake assays were quenched with ice cold 1X PBS containing 0.5 mM phlorizin, and cells were then lysed with 0.1% NaOH. After addition of MicroScint scintillation fluid, the cells were allowed to shake for 1 hour, and then [¹⁴C]AMG was quantitated on a TopCount scintillation counter. Controls were performed with and without NaCl. For determination of EC₅₀ values, 10 inhibitor concentrations were used over 2 log intervals in the appropriate response range, and triplicate plates were averaged across plates.

Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zager RA and Torok-Storb B. 1994. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney. *Kidney International* 45: 48-57.

The following Working Examples represent preferred embodiments of the present invention. All temperatures are expressed in degrees Centigrade unless otherwise indicated.

005070-5196703

Example 15 A. 3-Bromo-4'-ethylbenzylhydrol

10 Dry Mg turnings (4.4g, 0.178 mol) under Ar were stirred overnight whereupon 100 mL of dry Et₂O was added followed by addition over 1 hr of p-bromoethylbenzene (22g, 0.119 mol) in 20 mL of Et₂O. (In the event the reaction did not start, 0.5 ml of 1,2-dibromoethane was added). After stirring overnight, m-bromobenzaldehyde (11g, 0.06 mol) in 20 mL of Et₂O was slowly added. The resulting light solution was monitored by HPLC over 4-6 hr to determine when complete. The reaction, after

15 quenching with saturated aq. NH₄Cl, was extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated using a rotary evaporator. The resulting yellow oil was chromatographed on silica gel using 5% EtOAc/hexane to elute nonpolar

20 impurities and 7-9% EtOAc/hexane to elute 12.4 g (71%) of 3-bromo-4'-ethylbenzhydrol as a light yellow oil.

B. 3-Bromo-4'-ethyldiphenylmethane

To a stirred -30° solution of Part A 3-bromo-4'-

25 ethylbenzhydrol (12.4g, 0.0426 mol) in 120 mL of MeCN was added BF₃·Et₂O (6.04g, 0.0426 mol) followed by Et₃SiH (9.9g, 0.852 mol). The dark reaction after stirring 1 hr at -30° was warmed slowly to -5°. When complete by tlc, the reaction was quenched by addition of saturated aq.

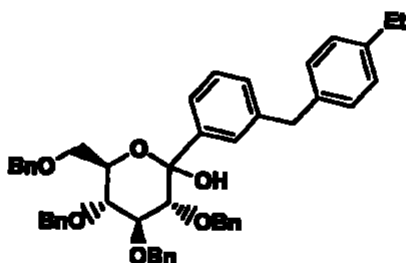
30 K₂CO₃. After addition of 100 mL of H₂O, the mixture was extracted 3x with Et₂O. The combined organic layers were

243

washed with brine, dried over Na_2SO_4 . After concentration using a rotary evaporator, 3-bromo-4'-ethyldiphenylmethane (11.17g, 95%) was obtained as a light yellow oil that was used without further purification.

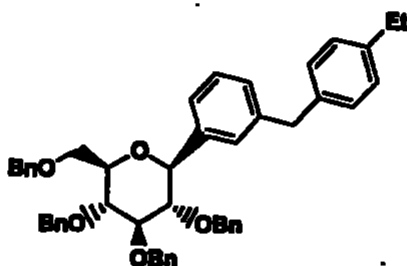
5

C.



- 10 To a stirred -78° solution of Part B 3-bromo-4'-ethyldiphenylmethane (10.9g, 0.04 mol) in 100 mL of dry THF under Ar was added 25.7 mL of 1.7 M $t\text{-BuLi}$ in hexane over 20 min. After 1hr 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucolactone (23.5 g, 0.0437 mol) in 30 mL of THF was
- 15 added over 15 min. The solution was stirred for 1 hr at -78° prior to quenching with saturated aq. NH_4Cl . After warming to 20° , the reaction was diluted 2 fold with EtOAc prior to washing with H_2O followed by brine. After drying over Na_2SO_4 and concentration using a rotary
- 20 evaporator, 29.2 g of the desired title lactol was obtained as a colorless syrup that was carried forward without further purification.

D.

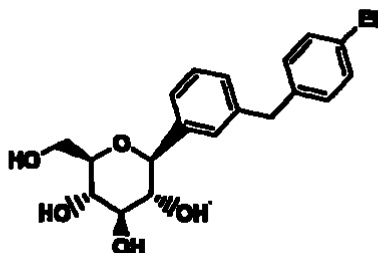


25

244

To a stirred -30° solution of Part C lactol (29.1g, 0.04 mol) in 100 mL of MeCN was added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5.62g, 0.04 mol) followed by Et_3SiH (9.21g, 0.08 mol). After 2 hr, when tlc showed the reaction to be complete, saturated aq. K_2CO_3 was added and the suspension stirred 1 hr at 20° prior to diluting with H_2O and Et_2O . The combined organic layers from 3 Et_2O extractions were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated using a rotary evaporator to yield 28.3 g of a light yellow syrup. Chromatography on silica gel with 5% EtOAc /hexane eluted nonpolar impurities followed slowly by the desired beta anomer and then the alpha anomer. Fractions enriched in the beta anomer could be further purified by either triterating with hexane or by recrystallization from EtOH to yield 6 g of the desired title beta tetra-O-benzyl C-glucoside. (Note when Et_3SiH is the reducing agent, a 5:1 beta/alpha anomer mixture is obtained whereas when $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ is substituted a 30:1 mixture is obtained.)

E.



25

A solution of Part D tetra-O-benzyl C-glucoside (2.4g, 3.35 mmol) in EtOAc (100 mL) containing 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.35 g) was stirred overnight under 1 atmos. H_2 . After HPLC showed the reaction to be complete, the catalyst was filtered and the solvent removed using a

245

rotary evaporator to obtain 1.1 g of the desired beta C-glucoside (92%) as a white crystalline solid.

HPLC retention time: 7.04 min, 100% pure, YMC S5 C-18

5 4.6x50mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient 0-100% B hold 5 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

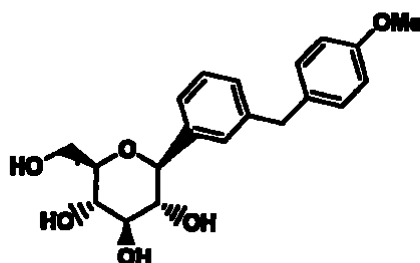
10 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J=4.95 Hz), 7.1-7.0 (m, 5H), 4.08 (d, 1H, J=9.3Hz), 3.91 (s, 2H), 3.9 (dd, 1H, J=2.2, 11 Hz), 3.68 (dd, 1H, J=5.5, 11.5 Hz), 3.5-3.35 (m, 4H), 2.57 (q, 2H, J=7.2 Hz), 1.18 (t, 3H, J=7.2 Hz)

15

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 143, 142.8, 141, 140, 129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 128.8, 126.7, 83.8, 82.3, 79.9, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 29.4, 16.2.

20 Anal Calcd for C₂₁H₂₆O₅ LC-MS [M+NH₄] 376

Example 2



25

A. 3-Bromo-4'-methoxybenzhydrol

To a stirred -78° solution of *m*-dibromobenzene (70.9g, 0.3 mol) in 200 mL of dry THF under Ar was added 117 mL of 2.56 M *n*-BuLi (0.3 mol) in hexane over 10 min.

30 After 30 min, *p*-methoxybenzaldehyde (27.2 g, 0.02 mol) in

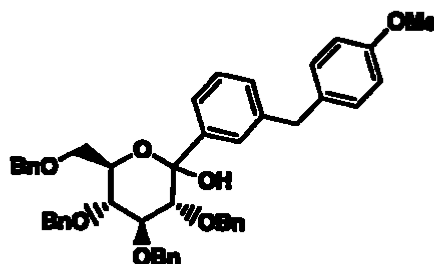
005040-5194615-040500

50 mL of THF was added over 20 min. The solution was stirred for 1 hr at -78° (complete by tlc) prior to quenching with saturated aq. NH_4Cl . After warming to 20° , the reaction was diluted 2 fold with EtOAc prior to washing with H_2O followed by brine. After drying over Na_2SO_4 and concentration using a rotary evaporator, 103 g of 3-bromo-4'-methoxybenzhydrol was obtained as a yellow oil that was carried forward without further purification.

B. 3-Bromo-4'-methoxydiphenylmethane

To a stirred -40° solution of crude Part A 3-bromo-4'-methoxybenzhydrol (103g, 0.2 mol) in 300 mL of MeCN was added Et_3SiH (64 mL, 0.4 mol) followed by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (27.7g, 0.2 mol). When complete by tlc, the reaction was quenched by addition of saturated aq. K_2CO_3 (25 mL). After addition of 100 mL of H_2O , the mixture was extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 . After concentration using a rotary evaporator, the crude title 3-bromo-4'-methoxydiphenylmethane (92g) was chromatographed on silica gel using 9% EtOAc/hexane to eluted 17 g of clean product followed by less pure fractions.

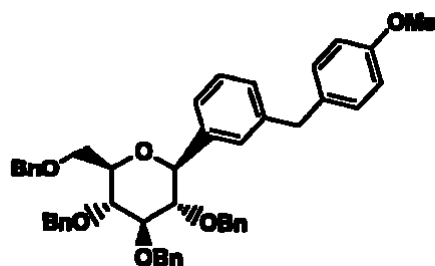
C.



To a stirred -78° solution of Part B 3-bromo-4'-methoxydiphenylmethane (9.6g, 0.035 mol) in 50 mL of dry THF under Ar was added 14 mL of 2.5 M *n*-BuLi in hexane

over 5 min. After stirring 30 min, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucolactone (12.5 g, 0.023 mol) in 20 mL of THF was added over 10 min. The solution was stirred for 1 hr at -78° whereupon tlc analysis indicated the
 5 reaction was complete. After quenching with saturated aq. NH_4Cl (25 mL) and warming to 20° , the reaction was diluted with EtOAc (200 mL). The organic layer was washed with H_2O followed by brine. After drying over Na_2SO_4 and concentration using a rotary evaporator, the desired
 10 title lactol was chromatographed on silica gel using 12.5% EtOAc/hexane to elute 8.1 g of >90% lactol followed by 9.7g of >80% purity.

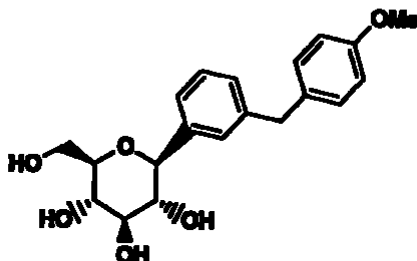
D.



15

To a stirred -40° solution of Part C lactol (7.8g, 0.019 mol) in 100 mL of MeCN was added Et_3SiH (3.42 mL, 0.04 mol) followed by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.37 mL, 0.02 mol). After
 20 1 hr, when tlc showed the reaction to be complete, saturated aq. K_2CO_3 (10mL) was added and the suspension stirred 1 hr at 20° prior to extracting 3x with EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O , brine,
 25 dried over Na_2SO_4 , and concentrated using a rotary evaporator to yield 8 g of crude product. Chromatography on silica gel with 5% EtOAc/hexane eluted nonpolar impurities followed by 0.92 g of pure title β -tetra-O-benzyl C-glucoside followed by a 6.5g containing both
 30 anomers.

E.



- 5 The above two fractions of Part D compound were hydrogenated separately over 10% Pd(OH)₂ (2% by weight) for overnight at 1 atmosphere H₂ in EtOAc (12.5 mL/g of Part D compound). After filtration and solvent removal, the hydrogenolysis product of the mixed fractions was
- 10 purified by prep HPLC using a YMC S10 reverse phase column. The combined material yielded 1.85 g of pure β anomer as a white solid.

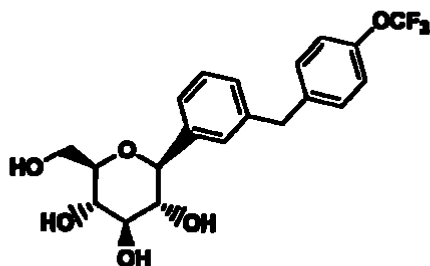
- HPLC retention time: 6.04 min, Zorbax C-18 4.6x75mm
- 15 column, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient 0-100% B hold 3 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

- 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, J=3Hz), 7.09 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, J=7Hz), 4.08 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 3.88 (s, 2H), 3.75 (d, 1H, J=12 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H, J=12, 3 Hz), 3.4 (m, 4H).
- 20

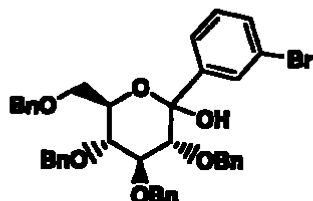
- 13C NMR (100MHz, CD₃OD) δ 158.6, 142.1, 140.2, 133.8, 130.0, 128.7, 128.6, 128.3, 125.8, 82.9, 81.3, 79.0, 75.5, 71.1, 62.5, 55.1, 41.1.
- 25

Anal Calcd for C₂₀H₂₄O₆ LC-MS (M-H) 359

249

Example 3

A.

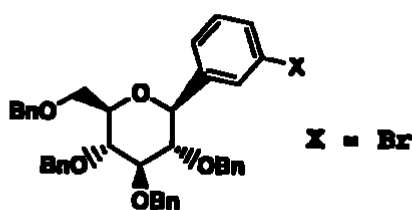


5

To a stirred -78° solution of *m*-dibromobenzene (12.6g, 53 mmol) in 50 mL of dry THF under Ar was added 20 mL of 2.56 M *n*-BuLi (51 mmol) in hexane over 10 min. After 40 min, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucolactone (12 g, 22 mmol) in 30 mL of THF was added over 15 min. The solution was stirred for 1 hr at -78° (complete by tlc) prior to quenching with saturated aq. NH_4Cl (40 mL). After warming to 20° , the reaction was diluted 2 fold with EtOAc prior to washing with H_2O followed by brine. After drying over Na_2SO_4 and concentration using a rotary evaporator, 20 g of crude title lactol was obtained as an oil that was carried forward without further purification.

20

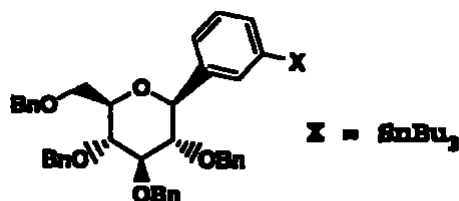
B.



25

To a stirred -45° solution of crude Part A lactol (20g, 0.2 mol) in 60 mL of MeCN was added Et_3SiH (7.8 mL, 45 mmol) followed by slow addition over 20 min of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4.2 mL, 22 mmol). When complete by tlc after an hour, the reaction was quenched by addition of saturated aq. K_2CO_3 (25 mL) and the mixture was extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated using a rotary evaporator. The resulting oil was triterated with 50 mL hexane whereupon solid precipitated after standing for 1 hr. This material was collected by filtration, washed with cold hexane twice and air dried to yield 8.9 g of the desired title β -m-bromophenyl-C-glucoside.

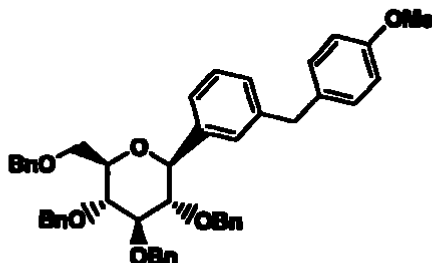
15 C.



A solution of Part B β -m-bromophenyl C-glucoside (1.36 g, 2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (70 mg, 0.06 mmol), and hexabutyldistannane (2.724 g, 6 mmol) in dry toluene (10 mL) was heated with stirring under Ar at 80° for 15 hr. After removal of toluene using a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel using 12:1 EtOAc/hexane to elute the desired title aryl stanane (761 mg), plus mixed fractions, which after a second column yielded an additional 92 mg of clean title stanane for a total yield of 48%, followed by 230 mg of recovered starting Part B β -m-bromophenyl-C-glucoside.

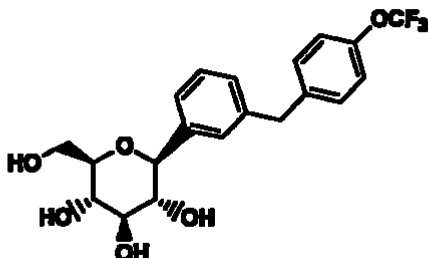
30

D.



- 5 A mixture of Part E stanane (2.66 g, 3 mmol), *p*-trifluoromethoxybenzyl chloride (1.04 g, 6 mmol), and Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0.09 mmol) was refluxed under Ar in THF (1 ml) for 15 hr. After removal of THF with a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel
- 10 using 10:1 hexane/EtOAc to elute 1.3 g of the desired title tetrabenzyl ether.

E.



15

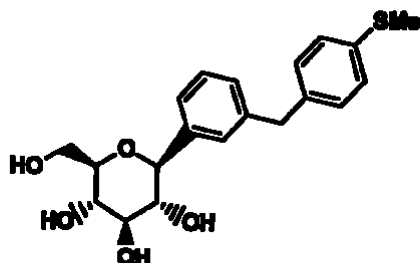
- Conversion to the final free glucoside was achieved by stirring 295 mg of Part D tetrabenzyl ether with Pd(OH)₂ (15 mg) in EtOAc (3 mL) under 1 atmos of H₂ for 15
- 20 hr. The title product (104 mg) was isolated after filtration, Prep HPLC, and removal of solvent.

- HPLC retention time: 7.21 min, Zorbax C-18 4.6x75mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient 0-
- 25 100% B hold 3 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

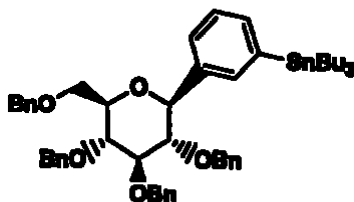
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.3 (m, 5H), 7.15 (m, 3H), 4.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.99 (s, 2H), 3.9 (d, 1H, J = 12 Hz), 3.7 (dd, 1H, J = 12, 3 Hz), 3.4 (m, 4H).

5 Anal Calcd for C₂₀H₂₁F₃O₆ LC-MS (M-H) 413

Example 4

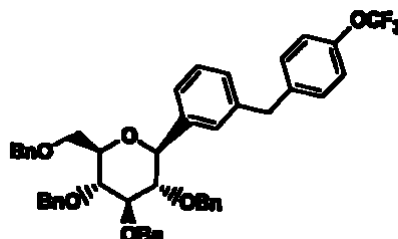


10 A.



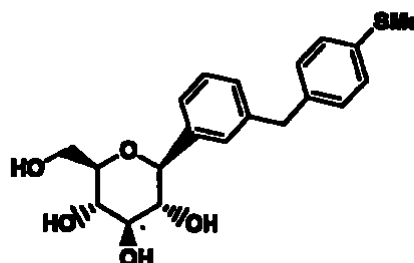
A mixture of Example 3 Part B β-m-bromophenyl-C-
 15 glucoside (3.0 g, 4.41 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (153 mg, 0.13 mmol), and hexabutyldistannane (6.0 g, 13.2 mmol) in dry toluene (5 mL) was heated with stirring under Ar at 88° for 3 hr whereupon tlc analysis indicated the reaction was 90% complete. The reaction was terminated after a
 20 total of 5 hr. After removal of toluene using a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel using 1:8 EtOAc/hexane to elute the 2.95 g of desired aryl stanane.

B.



5 A mixture of Part A stanane (2.66 g, 3 mmol), p-methylthiobenzyl chloride (1.04 mg, 6.0 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (100 mg, 0.09 mmol) was refluxed under Ar in THF (5 mL) for 15 hr. After removal of THF with a rotary evaporator, the residue was
10 chromatographed on silica gel using 6:1 hexane/EtOAc to elute 1.2 g of the desired title tetra-O-benzyl ether followed by 600 mg of title tetra-O-benzylether containing Ph_3P .

15 C.

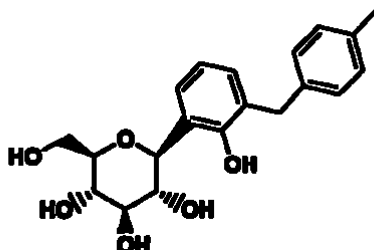


20 1 M $\text{BCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL, 8 mmol) was added over 5 minutes to a stirred -78° solution of Part B tetrabenzyl ether (295 mg, 0.4 mmol) under Ar in CH_2Cl_2 (0.25 mL). After 30 min, when tlc analysis indicated the reaction was complete, 30 mL of 2:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PhMe}$ followed by 2 mL of MeOH were added. The volume was reduced by half using a
25 rotary evaporator and 10 mL of MeOH added. After repeating this process 3x, all the volatiles were removed under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel using 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to eluted 143 mg of the desired

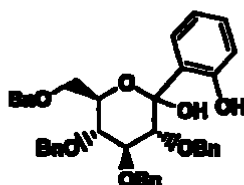
glucoside in 90% purity. This material was further purified by reverse phase preparative HPLC to yield 104 mg of the final desired glucoside.

- 5 HPLC retention time: 6.69 min, Zorbax C-18 4.6x75mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient 0-100% B hold 3 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.
- 10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=2Hz), 7.15 (m, 5H), 4.09 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 3.92 (s, 2H), 3.86 (d, 1H, J=12 Hz), 3.68 (dd, 1H, J=12, 3 Hz), 3.4 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).
- 15 Anal Calcd for C₂₀H₂₄O₆S LC-MS (M-H) 375

Example 5



20 A.

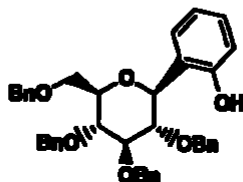


- To a stirred suspension of 60% NaH (180 mg, 4.5 mmol) in THF (7 mL) under Ar was added 2-bromophenol (350 μL, 3 mmol). After stirring for 15 min, the reaction was cooled to -78° and 1.4 M t-BuLi/hexane (2.36 mL, 3.3 mmol) was added dropwise. After 10 min, the solution was

255

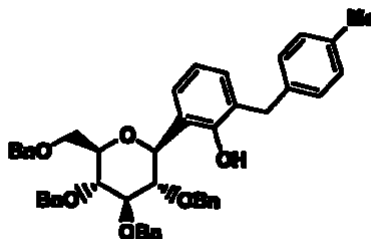
transferred via cannula to a stirred -78° solution of 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucolactone (1.62 g, 3.0 mmol) in THF (5 mL). The reaction was quenched after 15 min by slow addition of sat. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ and then allowed to warm to 20° whereupon 200 mL of EtOAc was added. The organic layer was washed successively with H_2O and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated. Chromatography on silica gel with 3:1 hexane/EtOAc yielded 390 mg of the desired title lactol.

B.



To a stirred 3:1 mixture of $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 mL) containing Part A lactol (390 mg, 0.62 mmol) at -30° was added Et_3SiH (197 μL , 1.23 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (78 μL , 0.62 mmol). After 1 hr the reaction was quenched by addition of 1 mL of sat. K_2CO_3 , warmed to 20° and diluted with 100 mL EtOAc. The organic layer was washed successively with H_2O and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated. Chromatography on silica gel with 3:1 hexane/EtOAc yielded 269 mg of desired title phenolic C-glucoside.

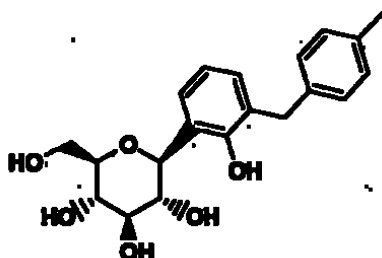
C.



256

To a PhMe solution (1.1 mL) of Part B phenol (139 mg, 0.22 mmol) under Ar was added 60% NaH (11 mg, 0.27 mmol). After 10 min, 4-methylbenzyl bromide (46 mg, 0.25 mmol) was added as a solid to the blue solution which was then heated at 80° for 3.5 hr until complete by tlc analysis. After cooling followed by addition of aqueous NH_4Cl , the reaction was diluted with EtOAc. The organic layer was washed successively with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. Chromatography on silica gel with 5:1 hexane/EtOAc yielded 71 mg of the desired title tetra-O-benzylglucoside.

D.



15

Subsequent hydrogenolysis of Part C tetra-O-benzyl glucoside over Pd/C in MeOH under 1 atmos H_2 yielded the final title product which was purified by preparative HPLC using a C18 reverse phase column a 45-90% MeOH/ H_2O gradient over 10 min to elute the desired β -C-glucoside (2 mg).

HPLC retention time: 6.754 min, 100% pure, YMC S3 ODS 4.6x50mm, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient 0-100% B hold 5 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/ H_2O + 0.2 % H_3PO_4 . Solvent B: 90% MeOH/ H_2O + 0.2 % H_3PO_4 .

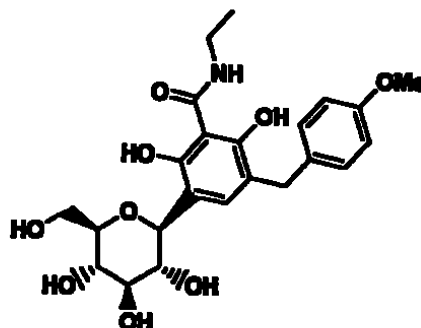
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (dd, 1H, J = 1.1, 7.7 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 1.2, 7.7 Hz), 6.77 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 4.44

257

(d, 1H, J= 8.8 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.87 (d, 1H, J=2.2 Hz), 3.75 (dd, 1H, J=4.9, 12.1), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).

5 Anal Calcd for $C_{20}H_{24}O_6$ LC-MS [M+H] 361, [M+Na] 383.

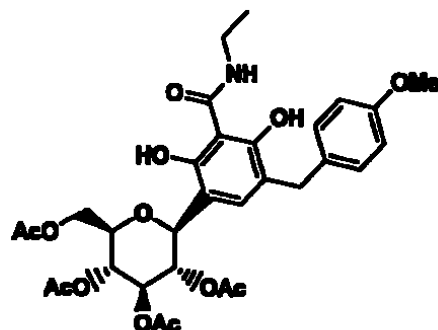
Example 6



10 A. N-Ethyl-N-4-methoxybenzyl-2,6-dihydroxybenzamide

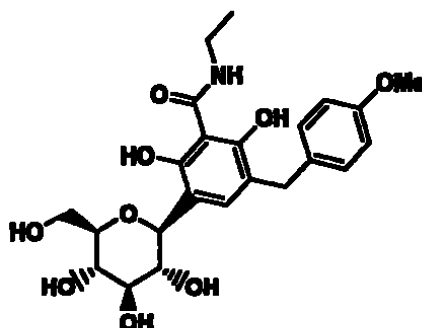
To a stirred solution of N-ethyl-4-methoxybenzyl
amine (1.07 g, 6.49 mmol) in DMF (10 mL) was added 2,6-
dihydroxybenzoic acid (1.0 g, 6.49 mmol) followed by HOAt
15 (0.97 g, 7.14 mmol) and EDC (1.31 g, 6.81 mmol). After
stirring overnight, the reaction was diluted with EtOAc
prior to washing 3x with H_2O . The combined aqueous
layers were extracted once with EtOAc. The organic
fractions were combined, washed once with brine, and
20 dried over Na_2SO_4 prior to concentrating using a rotary
evaporator. The residue was chromatographed on silica
gel using 75% EtOAc/hexane as the eluent. The resulting
promising impure fractions were further purified by
silica gel chromatography. A total of 631 mg of the
25 desired N-ethyl-N-4-methoxybenzyl 2,6-dihydroxybenzamide
was obtained.

B.



- 5 A stirred suspension of the Part A amide (630 mg, 2.09 mmol), CdCO_3 (939 mg, 5.44 mmol) in toluene (30 mL) was refluxed for 1.5 hr using a Dean Stark trap prior to the addition of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucosopyranosyl bromide (1.12 g, (2.72 mmol)). After 15
- 10 hr of reflux, no starting amide remained by tlc analysis. The hot suspension was filtered through celite which was washed with hot PhMe and then 3x with hot CHCl_3 . After removal of the volatiles using a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel. A mixture of
- 15 O-glucosides was eluted with 1:1 EtOAc/hexane prior to the tetraacetate of the desired title C-glucoside; 172 mg of severely contaminated title C-glucoside was obtained.

C.



20

Impure Part B ester was stirred in 6:1 EtOH/ H_2O (1.4 mL) containing KOH (140 mg, 2.5 mmol) for 16 hr. The

28
254

resulting solution was cooled to 4°, acidified to pH 5, and then extracted 2x with EtOAc. The combined EtOAc layers were washed with brine, and dried over Na₂SO₄ prior to concentrating using a rotary evaporator. The residue was purified by prep HPLC with a C₁₈ YMC reverse phase column using a 45-90% MeOH/H₂O gradient over 30 min to elute the desired title C-glucoside (7.8 mg).

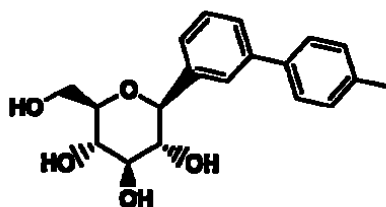
HPLC: 99.1%; Shimadzu LC-6A, YMC S3 ODS (6.0 X 150 mm); flow rate of 1.5 mL/min; detection at 220nm; gradient elution 0-100% B over 30 minutes (A = 90% H₂O, 10% MeOH, 0.2% H₃PO₄, and B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄); retention time = 23.4 minutes.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.4-3.5 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.74 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, s)

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 14.9, 35.1, 35.1, 55.7, 62.5, 71.2, 75.8, 79.6, 80.3, 82.3, 104.8, 114.7, 117.1, 122.7, 130.7, 134.5, 134.6, 151, 159.3, 161, 171.9

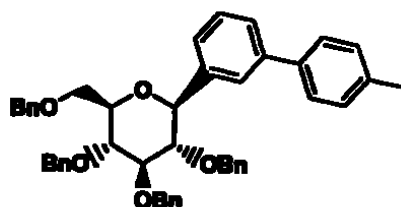
MS (ESI +/-): (M + H)⁺ @ 464; (M - H)⁻ @ 462

Example 7



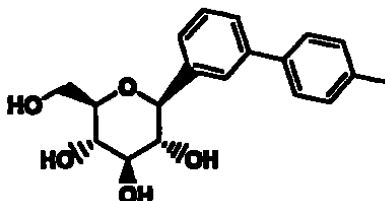
26

A.



5 A mixture of Example 3 Part B β -*m*-bromophenyl-C-glucoside (100 mg, 0.14 mmol), *p*-methylphenylboronic acid (59 mg, 0.43 mmol), Na_2CO_3 (46 mg, 0.43 mmol), and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (153 mg, 0.13 mmol) in 3:1 PhMe/EtOH were stirred under Ar at 80° for 15 hr. After removal of the volatiles using a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel. 10:1 hexane/EtOAc eluted the desired title biphenyl C-glucoside (90 mg) as a clear oil.

15 B.



20 To a -78° stirred CH_2Cl_2 solution (0.4 mL) of Part A tetra-O-benzyl ether (65 mg, 0.09 mmol) under Ar was added 0.37 mL of a 1M BCl_3 in CH_2Cl_2 . After 1 hr, the reaction was quenched with 2 mL of MeOH and allowed to warm to 20° . After adjusting the pH to ~ 7 with aqueous NaHCO_3 , the suspension was extracted 2x with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated. The resulting residue, after purification by preparative HPLC using a C18 reverse phase column, yielded 6.6 mg of final title product. (Note the product

261

is partially destroyed by the strongly acidic medium generated after the MeOH quench of the BCl_3 .)

HPLC retention time: 6.353 min, 100% pure, Zorbax C-18
 5 4.6x50mm, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient
 0-100% B hold 5 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/ H_2O +
 0.2 % H_3PO_4 . Solvent B: 90% MeOH/ H_2O + 0.2 % H_3PO_4 .

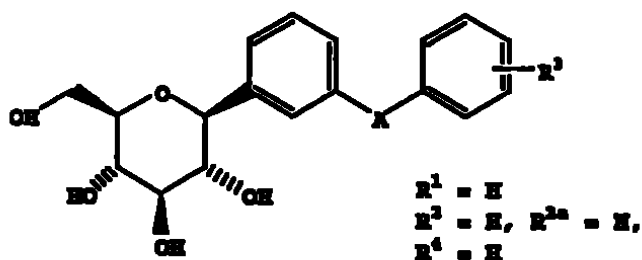
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (s, 1H), 7.53-7.50 (m,
 10 3H), 7.39-3.37 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 4.20 (d,
 1H, $J = 9.3$ Hz), 3.89 (dd, 1H, $J = 2.2, 11.9$ Hz), 3.71 (dd,
 1H, $J = 5.7, 11.9$ Hz), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)
 Anal Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ Low Res MS [M-H] 329

15 Examples 8 to 53

The Examples 8 to 43 compounds set out in the
 following Table were prepared employing procedures of
 Examples 1 to 7 and reaction Schemes 1 to 8 above. The
 Examples 44 to 53 compounds may be prepared employing
 20 procedures of Examples 1 to 7 and reaction Schemes 1 to
 8. It will be appreciated that compounds wherein A,
 which may linked at the ortho, meta, or para position of
 the aryl ring attached to the glucoside, may be any one
 of $(\text{CH}_2)_n$, O, NH or S, while R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 and R^4 may be
 25 any of the substituents as defined above may be prepared
 employing the procedures of Examples 1 to 7 and reaction
 Schemes 1 to 8.

for
262

Table 1

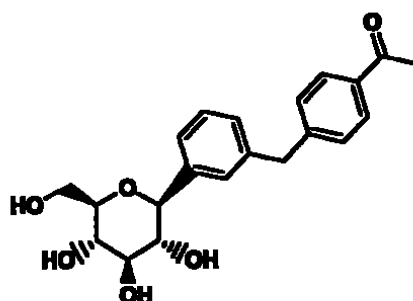


Example	A	R ³	Method of Example #	LC/MS or MS (M + H) ⁺
8	CH ₂	4-Me	1	345
9	CH ₂	4-OH	1	347
10	CH ₂	3-Me	2	345
11	CH ₂	H	3	331
12	CH ₂	3-OMe	3	361
13	CH ₂	4-CO ₂ Me	3	389
14	CH ₂	3,4-(OCH ₂ O)	3	375
15	CH ₂	4-CF ₃	3	399
16	CH ₂	4-NHAc	3	388
17	CH ₂	4-SO ₂ Me	3	409
18	CH ₂	4-Ph	3	407
19	CH ₂	4-NHSO ₂ Ph- 4'-Me	3	500
20	CH ₂	4-NHSO ₂ Me	3	424
21	CH ₂	4-CO ₂ H	3	375
22	CH ₂	4- Thiadiazole	3	415
23	CH ₂	4-Tetrazole	3	399
24	CH ₂	4-OCH ₂ Ph- 4'-CN	1	462

25	CH ₂	4-OCHF ₂	1	397
26	CH ₂	4-iPr	3	373
27	CH ₂	2-iPr	3	373
28	CH ₂	4-OnPr	1	389
29	CH ₂	4-Tetrazole-2'-Me	3	413
30	CH ₂	4-Tetrazole-1'-Me	3	413
31	CH ₂	4-OPh	1	423
32	CH ₂	4-nPr	1	373
33	CH ₂	4-nBu	1	387
34	CH ₂	4-SO ₂ Et	1	423
35	CH ₂	4-SO ₂ nPr	1	437
36	CH ₂	4-SO ₂ Ph	3	471
37	Bond	H	7	317
38	Bond	3-Me	7	331
39	Bond	4-MeO	7	347
40	(CH ₂) ₂	H	1	343 (M-H)
41	(CH ₂) ₂	4-Me	1	357 (M-H)
42	Bond (para link)	H	7	317
43	CH ₂ (ortho link)	H	1	331
44	(CH ₂) ₃	H	1	
45	(CH ₂) ₃	4-Me	1	

264

46	O	H	Scheme 6	
47	O	4-Me	Scheme 6	
48	O	4-Et	Scheme 6	
49	O	4-MeS	Scheme 6	
50	NH	H	Scheme 7	
51	NH	4-Me	Scheme 7	
52	S	H	Scheme 8	
53	S	4-Me	Scheme 8	

Example 54

5

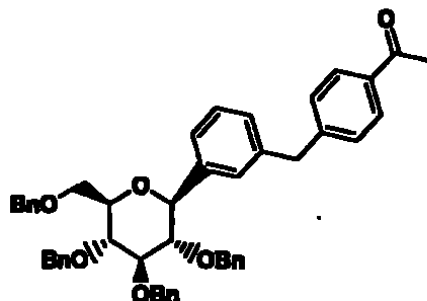
A. p-Chloromethylacetophenone

To a stirred solution of p-chloromethylbenzoyl chloride (390 mg, 2.06 mmol) in 8 mL THF at -20° under Ar was added tributylphosphine (406 mg, 2.29 mmol). After stirring the resulting yellow solution for 20 min at -20° - -15°, 0.7 mL of 3M methyl magnesium bromide in ether (2.1 mmol) was added in one portion to generate a red solution which subsequently became orange over a 10 min period. The reaction was quenched by addition of 1N aq. HCl. After dilution with H₂O, the mixture was extracted 3x with EtOAc, washed with H₂O prior to drying over Na₂SO₄. The residue obtained after removal of volatiles was chromatographed on silica gel using 5%

255
266

EtOAc/hexane to elute 171 mg (50%) of *p*-chloromethylacetophenone .

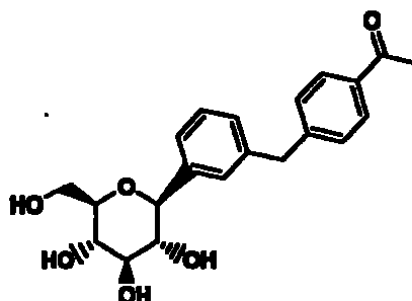
B.



5

A mixture of the stanane described in Example 3 Part C (300 mg, 0.33 mmol), *p*-chloromethylacetophenone (114 mg, 0.66 mmol), and Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.09 mmol), triphenylphosphine oxide (180 mg, 0.65 mmol), K₂CO₃ (75 mg, 0.55 mmol) was heated at 70° under Ar in THF (0.3 ml) for 16 hr. After removal of THF with a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel using 20:1 to 10:1 hexane/EtOAc to elute the desired tetra-benzyl ether (170 mg, 70%).

C.



20

A solution of Part B tetra-benzyl ether (60 mg, 0.08 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) under Ar was cooled to -78° prior to the addition of 0.8 mL of 1 M BCl₃ in CH₂Cl₂. After stirring for 1 hr at -78°, a second 0.8 mL portion of

60194615-040500

266

1 M BCl₃ was added to the stirred reaction. After a second hour, 0.5 mL of PhMe was added followed by dropwise addition of 0.5 mL of MeOH. The volatiles were removed using a rotary evaporator; the process repeated after addition of 3 mL of a 2:1 mixture of CH₂Cl₂/MeOH. Chromatography of the resulting residue on silica gel eluting with 5% MeOH/EtOAc yielded 20 mg of tetraol final product in 67% yield.

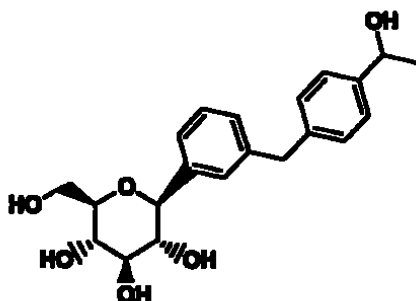
¹H-NMR (500 MHz, CD₃-OD): δ 7.88 (d, 2H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.85 (d, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.35-3.48 (m, 4H), 2.55 (s, 3H)

¹³C-NMR (500 MHz, CD₃-OD): δ 200.3, 148.8, 141.4, 141.2, 136.3, 130.2, 129.7, 129.6, 129.3, 127.0, 83.6, 82.2, 79.8, 76.4, 71.9, 63.1, 42.7, 26.6

LRMS Calculated for C₂₁H₂₄O₆ (M+NH₄⁺): 390.2, Found: 390.2

LCMS YMC S5 ODS 4.6 X 50 mm Ballistic, 4 minute gradient, 4 ml/min, 1 minute hold, retention time = 2.35 min, MS found 372 (M⁺).

Example 55



25

A stirred solution of the final product of Example 1 (15 mg, 0.04 mmol) in 5 mL of EtOH was cooled to -20° whereupon NaBH₄ (5 mg, 0.13 mmol) was added. After 20 min being complete by tlc analysis, the reaction was quenched with a few drops of saturated aq. NH₄Cl. After

30

268
267

removal of the volatiles, the residue was chromatographed on silica gel. Elution with 5% MeOH/EtOAc yielded 10 mg (67%) of the desired product.

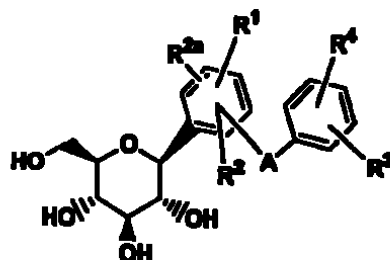
- 5 ¹H-NMR (500 MHz, CD₃-OD): δ 7.21-7.32 (m, 5H), 7.16 (d, 2H), 7.10-7.11 (m, 1H), 4.77 (q, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.86 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.34-3.48 (m, 4H), 1.40 (d, 3H)
- ¹³C-NMR (500 MHz, CD₃-OD): δ 145.2, 142.5, 141.5, 140.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 126.7, 126.6, 83.7, 82.2, 79.8, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 25.5
- 10 LRMS Calculated for C₂₁H₂₆O₆ (M+NH₄⁺): 392.2, Found: 392.1
- HPLC YMC S5 ODS 4.6 X 50 mm Ballistic, 8 minute gradient,
- 15 2.5 ml/min, 3 minute hold, retention time = 5.20 min.

005040-51346103

268

What is Claimed:

1. A compound having the structure



wherein

- 5 R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR^5 , lower alkyl, CF_3 , OCF_3 , or halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a} together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in
- 10 the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;
- R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a} , OAr_1 , OCH_2Ar_1 , lower alkyl, cycloalkyl, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, COR^{5b} , $-CH(OH)R^{5c}$, $-CH(OR^{5b})R^{5d}$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Ar_1$,
- 15 Ar_1 , $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Ar_1$, or a five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 , or R^3 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven
- 20 membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;
- R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} and R^{5h} are independently lower alkyl;
- 25 R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , and R^{6d} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the nitrogen to which they are attached form an annelated five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which
- 30 are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;

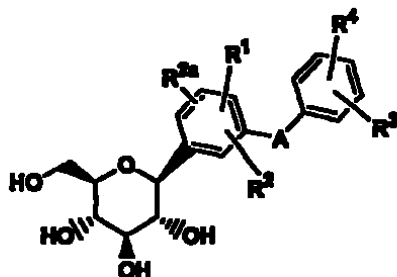
005070-5194103

270
269

A is O, S, NH, or $(CH_2)_n$ where n is 0 - 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, all stereoisomers thereof, and a prodrug ester thereof; with the proviso that where A is $(CH_2)_n$ where n is 0, 1, 2, or 3 or A is O, and at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is OH or OR^5 , then at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is CF_3 , OCF_3 , or $OCHF_2$ and/or at least one of R^3 and R^4 is CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $CH(OR^{5b})R^{6d}$, $CH(OH)R^{6c}$, COR^{6b} , $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Aryl$, $Aryl$, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Aryl$.

2. The compound as defined in Claim 1 with the proviso that where A is $(CH_2)_n$ where n is 0, 1, 2, or 3 or A is O, and at least one of R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 and R^4 is OH or OR^5 , then at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is CF_3 , OCF_3 , or $OCHF_2$ and/or at least one of R^3 and R^4 is CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $CH(OR^{5b})R^{6d}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Aryl$, $Aryl$, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Aryl$.

3. The compound as defined in Claim 1 having the structure



4. The compound as defined in Claim 1 wherein A is $(CH_2)_n$.

5. The compound as defined in Claim 3 wherein A is CH_2 or O or S.

270

6. The compound as defined in Claim 1 wherein A is CH_2 or O or S;

R^1 , R^2 and R^{2a} are independently selected from H, alkyl or OCHF_2 , or two of R^1 , R^2 and R^{2a} are H and the other is OCHF_2 ;

R^3 and R^4 are independently selected from alkyl, alkoxy, CHF_2O , R^{5a}S , OH, R^{5a}O , CO_2R^{5b} , -3,4-(O- CH_2 -O)-,

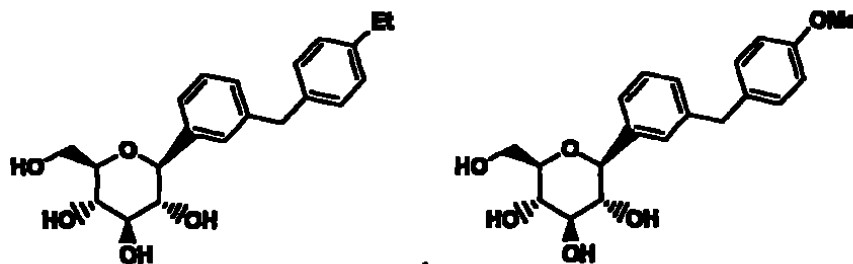
- COR^{6b} , - $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$, - $\text{CH}(\text{OR}^{5b})\text{R}^{6d}$, CF_3 , $\text{R}^{5a}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, R^{5f}SO_2 , Aryl, $\text{ArylSO}_2\text{NH}-$, $\text{R}^{5d}\text{SO}_2\text{NH}-$, CO_2H , thiadizole, tetrazole, Aryl- $\text{CH}_2\text{O}-$, CF_3O , Aryloxy, or H.

7. The compound as defined in Claim 6 wherein A is CH_2 , R^1 is hydrogen or alkyl, R^2 and R^{2a} are each H, R^3 is H, R^4 is alkyl, - COR^{6b} , - $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$, - $\text{CH}(\text{OR}^{5b})\text{R}^{6d}$, R^{5a}O , CHF_2O , CF_3O or R^{5a}S .

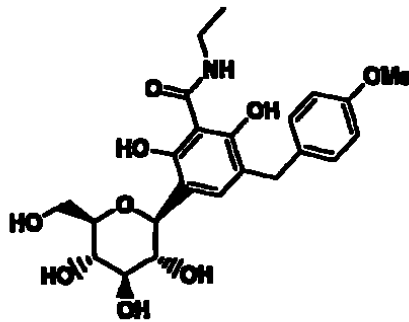
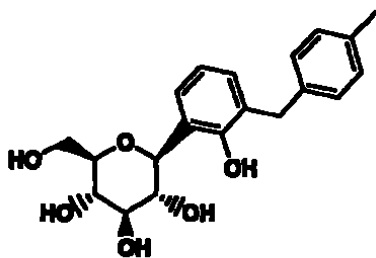
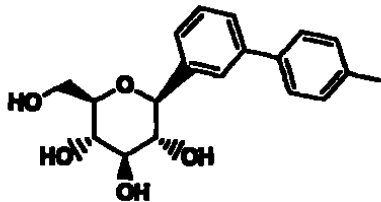
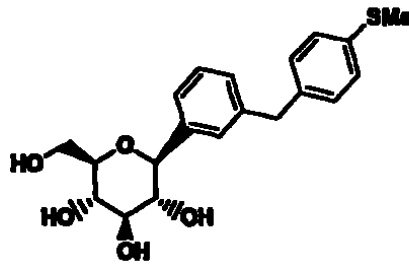
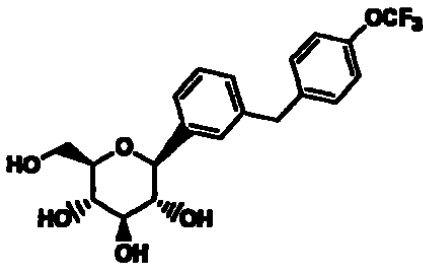
8. The compound as defined in Claim 3 where A is CH_2 , R^1 , R^2 and R^{2a} are each H, and one of R^3 and R^4 is alkyl, and the other is H.

9. The compound as defined in Claim 3 wherein A is CH_2 , R^1 , R^2 and R^{2a} are each H, R^3 is H, and R^4 is 4- C_2H_5 .

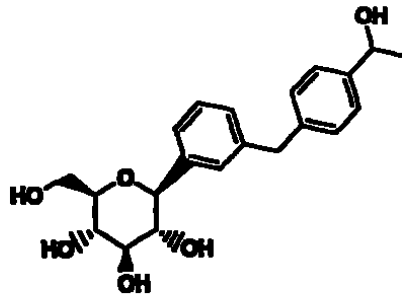
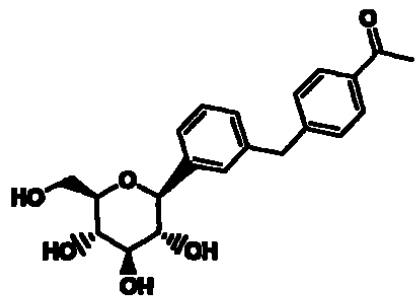
10. The compound as defined in Claim 3 having the structure



82
271



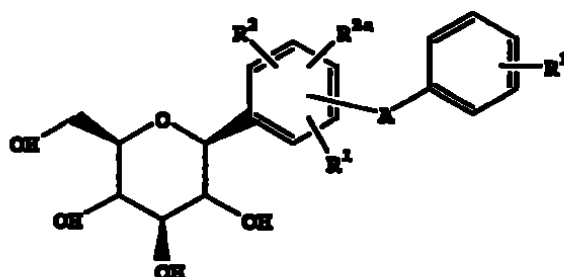
5



11. The compound as defined in Claim 1 having the structure set out as follows:

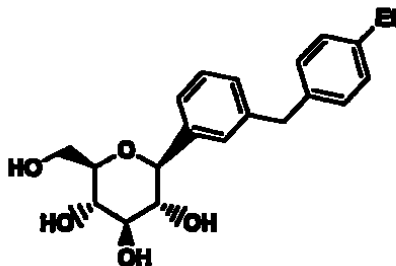
10

272



where A is CH₂ and meta to the glucoside, R¹, R² and R^{2a} are each H, unless indicated otherwise, R³ is as follows:
 4-Me, 4-OH, 3-Me, H, 3-OMe, 4-CO₂Me, 3,4-(OCH₂O), 4-CF₃,
 5 4-NHAc, 4-SO₂Me, 4-Ph, 4-NHSO₂Ph-4'-Me, 4-NHSO₂Me, 4-CO₂H,
 4-Thiadiazole, 4-Tetrazole, 4-OCH₂Ph-4'-CN, 4-OCF₃, 4-ⁱPr,
 2-ⁱPr, 4-ⁿPr, 4-Tetrazole-2'-Me, 4-Tetrazole-1'-Me, 4-
 OPh, 4-ⁿPr, 4-ⁿBu, 4-SO₂Et, 4-SO₂ⁿPr, 4-SO₂Ph, H (A is a
 bond), 3-Me (A is a bond), 4-MeO (A is a bond), H (A is
 10 (CH₂)₂), 4-Me (A is (CH₂)₂), H (A is ortho CH₂), H (A is
 para bond).

12. The compound as defined in Claim 1 having the structure



13. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

14. A pharmaceutical combination comprising an SGLT2 inhibitor compound as defined in Claim 1 and an antidiabetic agent other than an SGLT2 inhibitor, an anti-obesity agent, and/or a lipid-lowering agent.

005049-51946109

273

15. The pharmaceutical combination as defined in Claim 18 comprising said SGLT2 inhibitor compound and an antidiabetic agent.

5 16. The combination as defined in Claim 15 wherein the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of a biguanide, a sulfonyl urea, a glucosidase inhibitor, a PPAR γ agonist, a PPAR α/γ dual agonist, an $\alpha P2$ inhibitor, a DP4 inhibitor, an insulin sensitizer, a glucagon-like
10 peptide-1 (GLP-1), insulin and/or a meglitinide.

17. The combination as defined in Claim 16 wherein the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of metformin, glyburide, glimepiride, glipyrside, glipizide,
15 chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol, pioglitazone, troglitazone, rosiglitazone, insulin, Gl-262570, isaglitazone, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinide, nateglinide, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, and/or NVP-
20 DPP-728A.

18. The combination as defined in Claim 15 wherein the compound is present in a weight ratio to the antidiabetic agent within the range from about 0.01 to
25 about 300:1.

19. The combination as defined in Claim 14 wherein the anti-obesity agent is a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake
30 inhibitor, a thyroid receptor beta compound, and/or an anorectic agent.

20. The combination as defined in Claim 19 wherein the anti-obesity agent is orlistat, ATL-962, AJ9677,

50194615-040500

274

L750355, CP331648, sibutramine, topiramate, axokine, dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine, and/or mazindol.

5 21. The combination as defined in Claim 14 wherein the lipid lowering agent is an MTP inhibitor, an HMG CoA reductase inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a fibric acid derivative, an upregulator of LDL receptor activity, a lipoxygenase inhibitor, or an ACAT inhibitor.

10

22. The combination as defined in Claim 21 wherein the lipid lowering agent is pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, nisvastatin, visastatin, fenofibrate, gemfibrozil, 15 clofibrate, avasimibe, TS-962, MD-700, and/or LY295427.

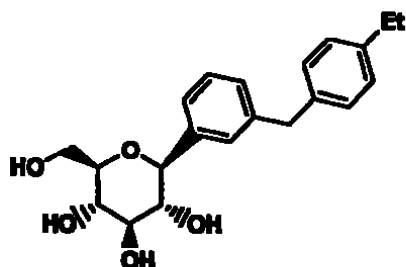
23. The combination as defined in Claim 21 wherein the SGLT2 inhibitor is present in a weight ratio to the lipid-lowering agent within the range from about 0.01 to 20 about 300:1.

24. A method for treating diabetes, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, wound healing, insulin resistance, hyperglycemia, 25 hyperinsulinemia, or elevated blood levels of free fatty acids or glycerol, hyperlipidemia, obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, diabetic complications, atherosclerosis, hypertension, or for increasing high density lipoprotein levels, which comprises administering 30 to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

25. The method as defined in Claim 19 where the 35 compound as defined in Claim 1 has the structure

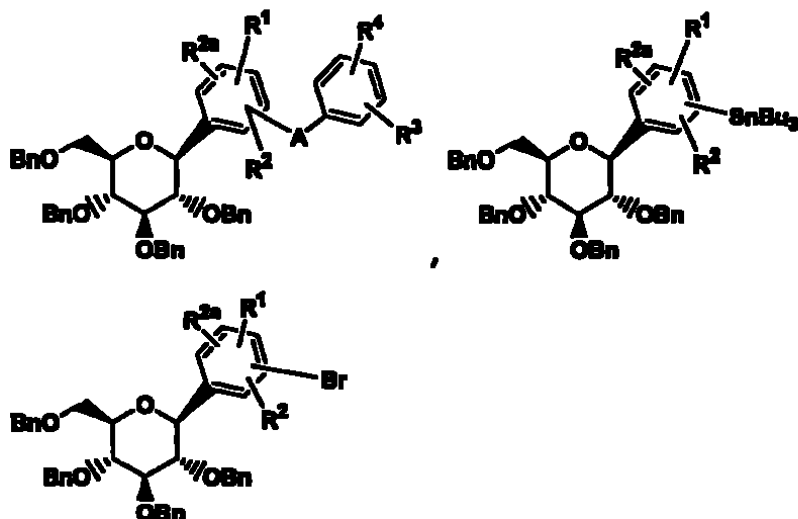
005049-040500

275



26. A method for treating type II diabetes which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1 alone or in combination with another antidiabetic agent and/or a hypolipidemic agent.

27. A compound having the structure



wherein

R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR⁵, lower alkyl, CF₃, OCF₃, or halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a} together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a}, OAr¹, OCH₂Ar¹, lower alkyl, cycloalkyl, CF₃, -OCHF₃,

276

-OCF₃, halogen, -CN, -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR^{6a}R^{6a}, -NHCOR^{5c},
 -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g},
 -SO₂Aryl, or a five, six or seven membered heterocycle
 which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which
 5 are N, O, S, SO, and/or SO₂, or R¹ and R⁴ together with
 the carbons to which they are attached form an annelated
 five, six or seven membered carbocycle or heterocycle
 which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which
 are N, O, S, SO, and/or SO₂;

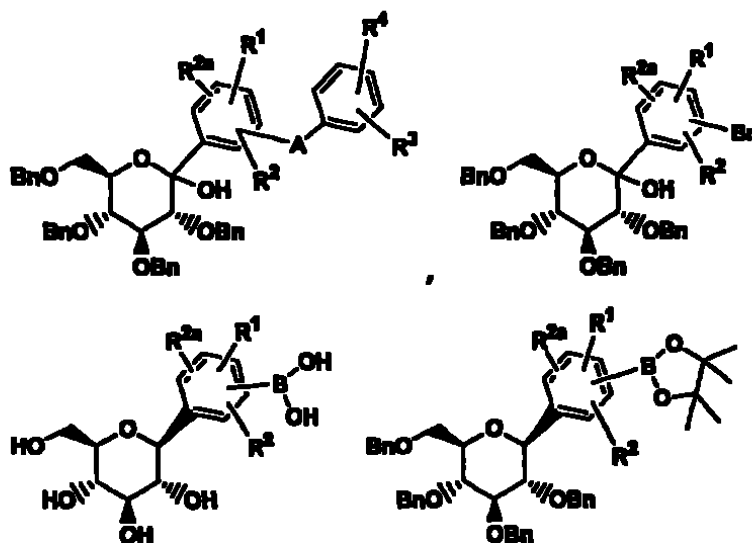
10 R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, and R^{5g} are
 independently lower alkyl;

R⁶ and R^{6a} are independently hydrogen, alkyl, aryl,
 alkylaryl, cycloalkyl, or R⁶ and R^{6a} together with the
 nitrogen to which they are attached form an annelated
 15 five, six or seven membered heterocycle which may contain
 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO,
 and/or SO₂;

A is O, S, NH, or (CH₂)_n where n is 0 - 3, or a
 pharmaceutically acceptable salt thereof, all
 20 stereoisomers thereof, and a prodrug ester thereof with
 the proviso that where A is (CH₂)_n where n is 0, 1, 2, or 3
 or A is O, and at least one of R¹, R², R^{2a}, R³ and R⁴ is OH
 or OR⁵, then at least one of R¹, R², and R^{2a} is CF₃, OCF₃,
 or OCHF₂ and/or at least one of R³ and R⁴ is CF₃, -OCHF₂,
 25 -OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, CH(OR^{5b})R^{6d}, CH(OH)R^{6e}, COR^{6b}, -NHCOR^{5c},
 -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g},
 -SO₂Aryl;

or a compound of the structure

005040-51376103

28
277

wherein

- R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR⁵,
 5 lower alkyl, CF₃, OCF₃, or halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a}
 together with the carbons to which they are attached can
 form an annelated five, six or seven membered carbocycle
 or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in
 the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;
- 10 R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a}, OAryl,
 OCH₂Aryl, lower alkyl, cycloalkyl, CF₃, -OCHF₃,
 -OCF₃, halogen, -CN, -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR^{6a}, -NHCOR^{5c},
 -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g},
 -SO₂Aryl, or a five, six or seven membered heterocycle
 15 which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which
 are N, O, S, SO, and/or SO₂, or R^3 and R^4 together with
 the carbons to which they are attached form an annelated
 five, six or seven membered carbocycle or heterocycle
 which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which
 20 are N, O, S, SO, and/or SO₂;
- R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , and R^{5g} are
 independently lower alkyl;
- R^6 and R^{6a} are independently hydrogen, alkyl, aryl,
 alkylaryl, cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the
 25 nitrogen to which they are attached form an annelated

278

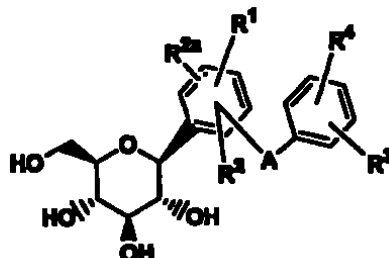
five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂,

A is O, S, NH, or (CH₂)_n where n is 0 - 3, or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof, all
stereoisomers thereof, and a prodrug ester thereof.

005040-51946109

780
779C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS AND METHODAbstract of the Disclosure

SGLT2 inhibiting compounds are provided having the
5 formula



where

R^1 , R^2 , and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR^5 , lower alkyl, CF_3 , OCF_3 , halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a}
10 together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle;

R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a} , OAr_1 , OCH_2Ar_1 , lower alkyl, cycloalkyl, CF_3 , $-OCHF_2$,
15 $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5b})R^{6d}$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Ar_1$, $-Ar_1$, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Ar_1$, or a five, six or seven membered heterocycle, or R^3 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated
20 five, six or seven membered carbocycle or heterocycle;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} and R^{5h} are independently lower alkyl;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} and R^{6d} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl, or R^6 and R^{6a}
25 together with the nitrogen to which they are attached form an annelated five, six or seven membered heterocycle;

A is O, S, NH, or $(CH_2)_n$ where n is 0 - 3.

A method is also provided for treating diabetes and related diseases employing an SGLT2 inhibiting amount of the above compound alone or in combination with another antidiabetic agent or a hypolipidemic agent.

5

005040-57946109

282
281

**POWER OF ATTORNEY
FOR PROVISIONAL APPLICATION**

Attorney's Docket Number LA0049(PSP-2)

Bruce Ellsworth, William N. Washburn, Philip M. Sher, Gang Wu and Wei Meng, named
inventor(s) of the provisional application for United States Patent for C-ARYL GLUCOSIDE
SGLT2 INHIBITORS AND METHOD

☒ a copy of which is attached hereto

☐ having Application No. _____ filed _____, 2000

do(es) hereby appoint Burton Rodney, Reg. No. 22,076, Stephen B. Davis, Reg. No. 26,693,
Suzanne E. Babajko, Reg. No. 32,880, Joan E. Switzer, Reg. No. 34,740, John M. Kilcoyne, Reg.
No. 33,100, Ronald S. Hermenau, Reg. No. 34,620, and Timothy J. Babcock, Reg. No. 39,097,
Post Office Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000; all of Bristol-Myers Squibb
Company, my agents and/or attorneys to prosecute this application and to transact all business in
the Patent and Trademark Office connected herewith.

Please send correspondence to:

Burton Rodney
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, N.J. 08543-4000

Direct telephone calls to:

(609) 252-4336

Date: 4/3/2000

Bruce Ellsworth

Type or print inventor's name

Bruce Ellsworth
Inventor's signature

7 Glenview Drive

Post Office address

Princeton, NJ 08540

☐ Added page(s) for signature(s) by additional named inventors.

005040-51316103

Date: 3/31/00William N. Washburn

Type or print inventor's name

William N. Washburn

Inventor's signature

120 Pleasant Valley Road

Post Office address

Titusville, NJ 08560Date: 3/31/00Philip M. Sher

Type or print inventor's name

Philip M. Sher

Inventor's signature

18 Mifflin Court

Post Office address

Plainsboro, NJ 08536Date: 3/31/00Gang Wu

Type or print inventor's name

Gang Wu

Inventor's signature

390 Rosedale Road

Post Office address

Princeton, NJ 08540Date: 04/03/00Wei Meng

Type or print inventor's name

Wei Meng

Inventor's signature

404 Bollen Court

Post Office address

Flemington, NJ 08534

005040-51346103

232
232

83 2 11 10 783

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A QUIENES PUEDA LLEGAR LA PRESENTE:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Junio 23, 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA A LA MISMA SE ENCUENTRA UNA COPIA AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS, DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE ABAJO IDENTIFICADA, QUE CUMPLE CON LOS REQUISITOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION CONFORME A LA 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/194,615

FECHA DE PRESENTACION: *Abril 05, 2000*

(SELLO)

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS



P.R. GRANT
Oficial de Certificaciones

Número de Documento

LAOO49(PSP2)

ENVIADO POR "CORREO EXPRESS" BAJO EL 37 CFR 1.10

EK155469961US

Número de Etiqueta de Correo Express

4-5-00

Fecha del Depósito

Dirigido a: Assistant Commissioner for Patents
Box Provisional Patent Application
Washington, DC 20231

HOJA DE CUBIERTA DE LA SOLICITUD PROVISIONAL

Es la SOLICITUD PROVISIONAL para patentes transmitida junto con esta, para su presentación bajo el 37 CFR &1.53(c) en

INVENTOR(ES)

Nombre dado (primero e intermedio[(si hay)])	Apellido o Subnombre	Residencia (Ciudad y ya sea Estado o País Extranjero)
Bruce William N. Phillip M. Gang Wei	Ellsworth Washburn Sher Wu Meng	Princeton, New Jersey Titusville, New Jersey Plainsboro,m New Jersey Princeton, New Jersey Pennington, New Jersey

TITULO DE LA INVENCION (280 caracteres máx)

INHIBIDORES SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y METODO

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA

Dirija toda la correspondencia a la dirección abajo la cual está actualizada:

Burton Rodney
Bristol-Myers Squibb Company
Patent Department
P. O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000

PARTES DE LA SOLICITUD ADJUNTAS (verificar todas las que se aplican)

☐ Especificación (incluyendo cualquiera de las reivindicaciones y Resumen) 90 páginas

☐ Dibujos - hojas

☐ Otros (especificar): Poder del Abogado y Firmas

METODO DE PAGO (verificar uno)

El comisionado está con ello, autorizado a cargar el cálculo de tasas y cualquier cálculo adicional requerido al Número de Cuenta del Depósito: 19-3880 en nombre de Bristol Myers Squibb Company

CALCULO DE TASAS PROVISIONAL: \$ 150

☐ Agencia Gubernamental Estadounidense y número de contrato: (Si se elabora la invención por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos).

Reconocimiento,

Abogado para los Solicitantes

Reg. No. 33,100
Tel. No. (609) 252-5909

Fecha: 4 - 5- 00

205

INHIBIDORES SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y METODO**Campo de la Invención**

5 La presente invención se refiere a glucósidos de C-arilo, los cuales son inhibidores de los transportadores de glucosa dependientes del sodio, encontrados en el intestino y el riñón (SGLT2) y a un método para el tratamiento de la diabetes,
10 especialmente la diabetes del tipo II, así también como hiperglicemia, hiperinsulinemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, arteroesclerosis y padecimientos relacionados, empleando tales glucosidos de C-arilo
15 solos o en combinación con uno, dos o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y/o uno, dos o más de otros tipos de agentes terapéuticos tales como los agentes hipolipidémicos.

20

Antecedentes de la Invención

Aproximadamente 100 millones de personas alrededor del mundo sufren de la diabetes tipo II (NIDDM), la cual se caracteriza por la hiperglicemia
25 debido a la producción de glucosa hepática excesiva y

REF: 60/194,615

a la resistencia a la insulina periférica, la causa
origen por la cual son todavía desconocidas. La
hiperglicemia está considerada por ser el mayor factor
de riesgo para el desarrollo de complicaciones
5 diabéticas, y es como se contribuye directamente al
deterioro de la secreción de la insulina vista en
NIDDM avanzada. La normalización de la glucosa del
plasma en pacientes NIDDM podrá ser prescrita para
mejorar la acción de la insulina, y para equilibrar el
10 desarrollo de las complicaciones diabéticas. Un
inhibidor del transportador de la glucosa SGLT2 que
depende del sodio en el riñón, podrá esperarse ayude
en la normalización de los niveles de glucosa en el
plasma, y quizás del peso corporal, mediante el
15 incremento de la secreción de la glucosa.

El desarrollo de nuevos agentes
antidiabéticos, seguros y oralmente activos, es
también deseado para complementar la existencia de
terapias, incluyendo las sulfonilureas,
20 tiazolidinodionas, metformina e insulina, y para
evitar el potencial de los efectos colaterales
asociados con el uso de estos otros agentes.

La hiperglicemia es una marca de contraste de
la diabetes tipo II (NIDDM); que consiste del control
25 de los niveles de glucosa en el plasma en la diabetes,

que pueden equilibrar el desarrollo de complicaciones diabéticas y fallas de la células beta observadas en padecimientos avanzados. La glucosa del plasma es normalmente filtrada en el riñón en el glomerulo y
5 activamente reabsorbida en el túbulo proximal. El SGLT2 parece ser el transportador principal responsable de la recaptación de la glucosa en este sitio. El inhibidor específico de SGLT la florizina o los análogos estrechamente relacionados inhiben este
10 proceso de recaptación en los roedores y perros diabéticos, que resulta en la normalización de los niveles de glucosa en el plasma al promover la secreción de glucosa sin efectos hipoglicémicos colaterales. El tratamiento de término largo (6 meses)
15 de ratas Zucker diabéticas, con un inhibidor SGLT2 se ha reportado por mejorar la respuesta de la insulina a la glicemia, mejorar la sensibilidad de la insulina y retardar el inicio de la nefropatía y neuropatía en estos animales, sin patología detectable en el riñón y
20 sin desequilibrio de electrolitos en el plasma. La inhibición selectiva de SGLT2 en pacientes diabéticos podrá esperarse normalice la glucosa en el plasma, incrementado la excreción de la glucosa en la orina, con ello mejorando la sensibilidad a la insulina, y
25 retardando el desarrollo de complicaciones diabéticas.

280

Noventa por ciento de la recaptación de la glucosa en el riñón ocurre en las células epiteliales del segmento temprano S1 del túbulo proximal cortical renal, y el SGLT2 es parecido al transportador principal responsable de esta recaptación. El SGLT2 es una proteína de 672 aminoácidos que contiene 14 segmentos que se extienden sobre la membrana de los tubulos proximales renales. La especificidad del substrato, dependencia del sodio, y localización del SGLT2 son consistentes con las propiedades de la alta capacidad, baja afinidad, transportador de glucosa dependiente del sodio, previamente caracterizado en los tubulos proximales corticales del riñón humano. Además, los estudios de disminución híbrida implican al SGLT2 como el cotransportador de Na^+ /glucosa predominante en el segmento S1 del túbulo proximal, puesto que virtualmente toda la actividad del transporte de glucosa dependiente del Na que se codifica en el ARNm del cortéx de riñón de rata está inhibida por un oligonucleótido antisentido específico al SGLT2 de rata. El SGLT2 es un gen candidato para algunas formas de glucosuria animal, una anormalidad genética en la cual la reabsorción de la glucosa renal está deteriorada a varios grados. Ninguno de estos síndromes investigados a la fecha mapea el locus o

209

sitio SGLT2 en el cromosoma 16. Sin embargo, los estudios de SGLTs de roedores altamente homólogos, implican fuertemente al SGLT2 como el principal transportador renal dependiente del sodio de la glucosa y sugieren que el sitio o locus de la glucosuria que ha sido mapeado, codifique un regulador SGLT2. La inhibición de SGLT2 podrá ser predicha para regular los niveles de glucosa en el plasma vía la excreción de glucosa incrementada en pacientes diabéticos.

El SGLT1, otro cotransportador de glucosa dependiente del Na, que es 60% idéntico al SGLT2 al nivel de aminoácido, está expresado en el intestino delgado y en el segmento S3 más distal del tubulo proximal renal. Debido a sus similitudes de secuencia, el SGLT1 y SGLT2 humanos son bioquímicamente distinguibles. Para el SGLT1, la proporción molar de Na^+ a glucosa transportada es 2:1, mientras para SGLT2, la proporción es 1:1. El K_m para Na^+ es 32 y 250-300 mM para SGLT1 y SGLT2, respectivamente. Los valores K_m para la captación de la glucosa y el análogo α -metil-D-glucopiranosido (AMG) de glucosa no metabolizable, son similares para SGLT1 y SGLT2, es decir, 0.8 y 1.6 mM (glucosa) y 0.4 y 1.6 mM (AMG) para los transportadores SGLT1 y SGLT2,

290

respectivamente.

Sin embargo, los dos transportadores varían en sus especificidades de sustrato para los azúcares, tal como galactosa, la cual es el sustrato para SGLT1 solamente.

La administración de florizina, un inhibidor específico de la actividad SGLT, proporciona una prueba del concepto *in vivo* mediante la promoción de la excreción de la glucosa, disminución rápida y alimentación de la glucosa del plasma, y que promueve la utilización de la glucosa sin efectos colaterales hipoglicémicos en varios modelos de roedores diabéticos y en un modelo de diabetes canina. No se han observado efectos adversos en el equilibrio del ión del plasma, la función renal o morfología renal, como una consecuencia del tratamiento con florizina en ya dos semanas. Además, no se han observado otros efectos adversos o hipoglicémicos cuando se administra la florizina a animales normales, debido a la presencia de la glicosuria. La administración de un inhibidor de SGLTs renal por un periodo de 6 meses (Tanabe Seiyaku) se reportó que mejorar rápidamente y alimentar la glucosa del plasma, mejorar la secreción de insulina y la utilización en modelos de ratas NIDDM obesas, y equilibrar el desarrollo de la nefropatía y neuropatía

291

en la ausencia de efectos colaterales hipoglicémicos o renales.

La florizina misma no es atractiva como un fármaco oral, puesto que es un inhibidor SGLT1/SGLT2 no específico que es hidrolizado en los intestinos a sus floretina de aglicona, el cual es un inhibidor potente del transporte de glucosa facilitado. La inhibición concurrente de los transportadores que facilitan la glucosa (GLUTs) es indeseable puesto que tales inhibidores podrán esperarse exacerben la resistencia a la insulina periférica así como también, promuevan la hipoglicemia en el CNS. La inhibición de SGLT1 podrá también tener serias consecuencias adversas como se ilustra por el síndrome hereditario de la malabsorción de la glucosa/galactosa (GGM), en el cual, las mutaciones en el cotransportador SGLT1 resultan en el deterioro de la captación de la glucosa en el intestino, y que amenazan la vida con diarreas y deshidratación. Las diferencias bioquímicas entre el SGLT2 y SGLT1, así como también el grado de divergencia de secuencia entre ellos, permite la identificación de los inhibidores SGLT2 selectivos.

Los síndromes de la glucosuria familiar son condiciones en el cual el transporte de glucosa intestinal y el transporte renal de otros iones y

294
292

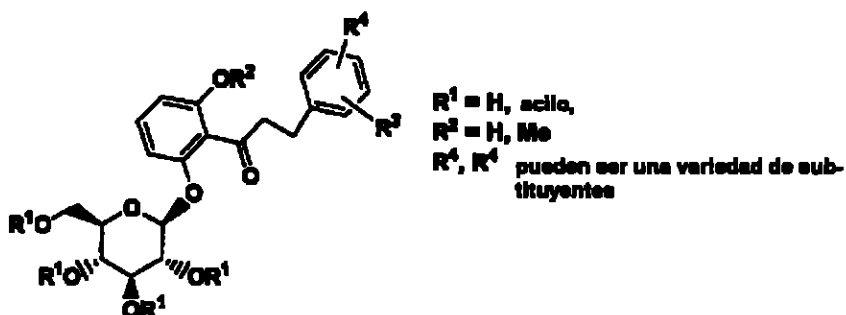
aminoácidos son normales. Los pacientes de glucosuria familiar parecen desarrollarse normalmente, tienen niveles de glucosa en el plasma normales, y parecen no sufrir mayores deficiencias de salud como una consecuencia de su alteración, debido algunas veces a los niveles completamente altos (110-114 g/diariamente) de glucosa excretada. Los síntomas principales evidentes en estos pacientes incluyen polifagia, poliuria y polidipsia, y los riñones parecen ser normales en estructura y función. Así, a partir de la evidencia disponible hasta ahora, los defectos en la recaptación renal de la glucosa parecen tener consecuencias negativas a largo plazo mínimas en individuos de otro modo normales.

Las siguientes referencias describen inhibidores SGLT2 de glucosidos de O-arilo para el tratamiento de la diabetes.

La EP 598359A1 (también JP 035988) (Tanabe Seiyaku), describen compuestos de la siguiente estructura A

A

5

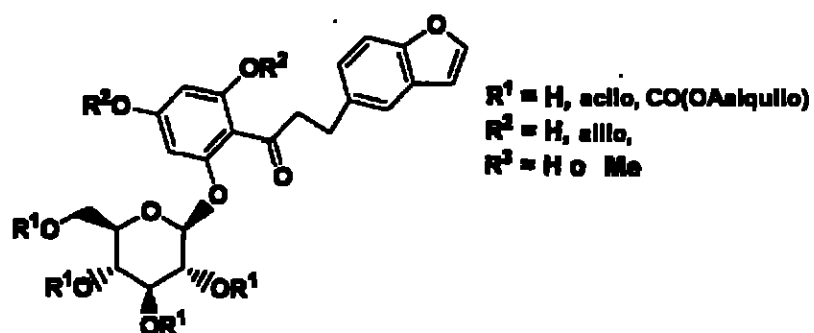


10

La EP 0850948A1 describe estructuras de los
siguientes géneros B

B

15

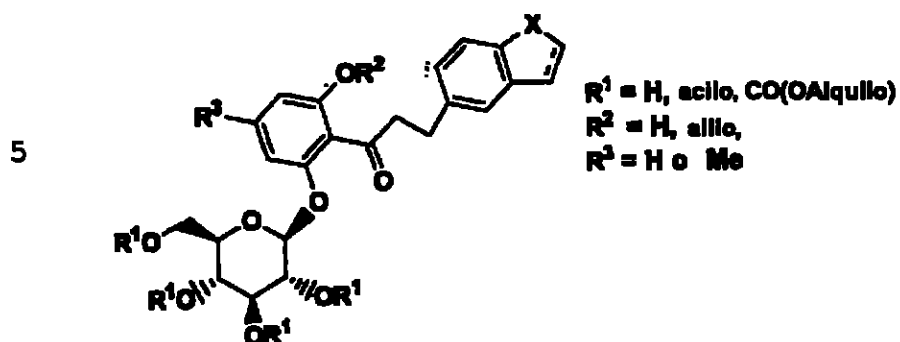


20

La JP 09188625A se expande sobre la estructura B
para incluir ejemplos de B en donde R^3 es H y en donde
el anillo de 5 elementos es saturado así como también
25 las contrapartes de los benzotiofenos (O = S)

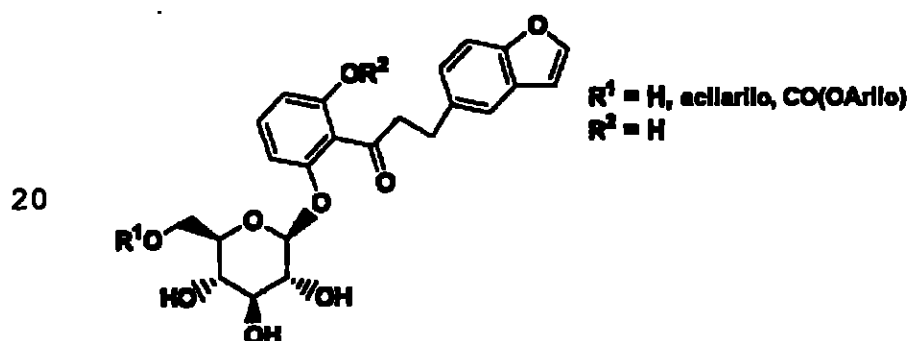
294 266

e indenos ($O = CH_2$).

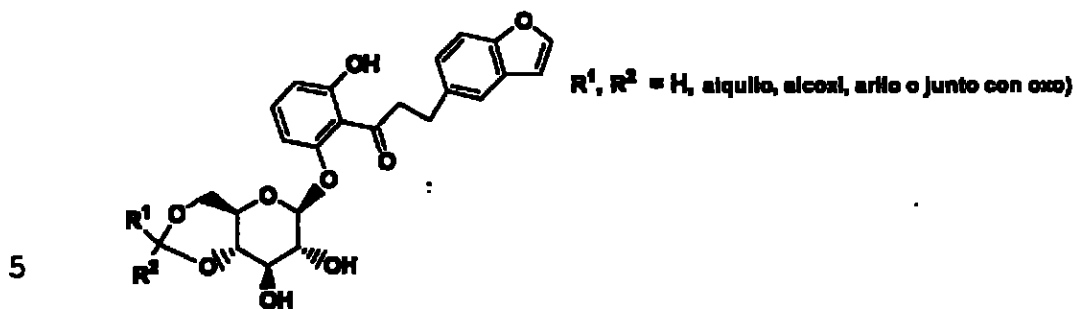


10

La JP 09124685A se expande sobre la estructura B para $R_3 = H$ para incluir derivados de hidroxilo C6 monoacilado, en donde el grupo acilo es un ácido carboxílico benzoico o piridilo sustituido o un uretano generado a partir del fenol correspondiente.

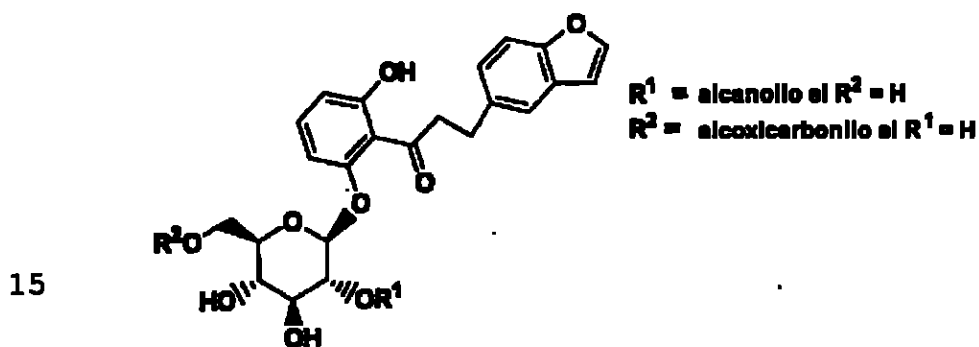


La JP 09124684 describe derivados de la estructura B

297
295

La EP 773226-A1 describe derivados de la estructura B

10



La JP 08022706-A describe derivados de la estructura A, en donde varias combinaciones de la glucosa del hidroxilo son acilados y parecen ser similares a la EP 598359A1.

La EP 684254-A1 parece abarcar derivados de la estructura B descrito en la JP 09188625A.

Otras discusiones y publicaciones la cuales

298
246

describen inhibidores de SGLT2 son como sigue:

K. Tsujihara, et al, *Chem. Pharm. Bull.* **44**,
1174-1180 (1996).

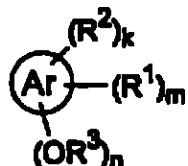
M. Hongu et al, *Chem. Parm. Bull.* **46**, 22-33
5 (1998).

M. Hongu et al, *Chem. Parm. Bull.* **46**, 1545-
1555 (1998).

A. Oku et al, *Diabetes*, **48**, 1794-1980 (1999).

La JP 10245391 (Dainippon) describe 500
10 estructuras como agentes hipoglicémicos para el
tratamiento de la diabetes. Estos son O-glucosidos de
cumarinas hidroxiladas.

La WO 98/31697 describe compuestos de la
15 estructura



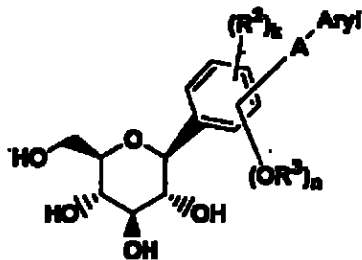
20

En donde Ar incluye entre otros, fenilo,
bifenilo, difenilmetano, difeniletano y difeniléter, y
R¹ es un glucosido, R² es H, OH, amino, halógeno,
carboxi, alquilo, cicloalquilo, o carboxamido, y R³ es
25 hidrógeno, alquilo, o acilo, y k, m, y n, son

297

independientemente 1- 4. Una subserie de compuestos descritos en W0 98/31697 contiene compuestos de las siguientes estructuras

5



A es O o $(CH_2)_x$ donde $x = 0-3$

R^3 es hidrógeno, alquilo o grupo acilo donde n es 1-4

R^2 es hidrógeno, alquilo, OH, NH_2 , halógeno, CO_2H o carboxamida donde k es 1-4

10

los cuales están descritos para usarse en el tratamiento o prevención de padecimientos inflamatorios, padecimientos autoinmunes, infecciones, cáncer, y metástasis del cáncer, alteraciones de

15 reperfusión, trombosis, úlceras, heridas o lesiones, osteoporosis, diabetes melitus, arteroesclerosis, entre otros.

20

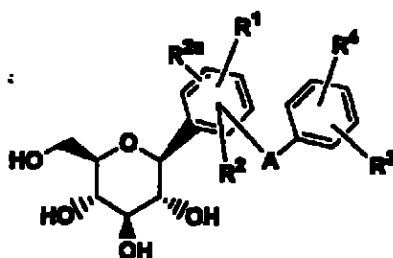
Descripción de la Invención

De conformidad con la presente invención, se proporcionan compuestos de glucosidos de C-arilo, los cuales tienen la estructura I

25

248 300

5



en donde

10 R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo inferior, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos, 15 deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a} , Oarilo, OCH_2 arilo, alquilo inferior, 20 cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $-CONR^{6e}R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ arilo, arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete elementos, el cual puede contener de 1 a 25 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S,

299 301

SO y/o SO₂, ó R³ y R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los
5 cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, y R^{5h} son independientemente alquilo inferior;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo,
10 o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

15 A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres de profármacos del mismo.

Los compuestos de fórmula I de la invención
20 como se definen anteriormente también incluyen la condición de que A es (CH₂)_n en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al menos, uno de R¹, R² y R^{2a} es OH o OR⁵, entonces, al menos uno de R¹, R² y R^{2a} es CF₃, OCF₃, ó OCHF₂ y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, -OCHF₂, -OCF₃,
25 CH(OR^{5h})R^{6d}, CH(OH)R^{6c}, -COR^{6b}, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c}, -

300 202

-NHSO₂R^{5d}, -NH^{5d}SO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g},
-SO₂arilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I como se define anteriormente incluyen la condición de
5 que cuando A es (CH₂)_n, en donde n es 0, 1, 2, ó 3 ó A es 0, y al menos, uno de R¹, R², R^{2a}, R³, y R⁴ son OH o OR⁵, entonces al menos uno de R¹, R² y R^{2a} son CF₃, OCF₃, o OCHF₂ y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, OCHF₂,
-OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, CH(OR^{5h})R^{6d}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d},
10 -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad como inhibidores de los transportadores de glucosa que dependen del sodio, se encuentran en el intestino y riñón de mamíferos y son empleados en el tratamiento
15 de diabetes y las complicaciones micro y macrovasculares de diabetes, tal como retinopatía, neuropatía, nefropatía, y curación de heridas o lesiones.

La presente invención proporciona
20 compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos y a métodos que usan tales compuestos.

Además, se proporciona de conformidad con la presente invención, un método para el tratamiento
25 de diabetes, especialmente diabetes de tipo II

301 303

incluyendo complicaciones de diabetes que incluyen retinopatías, neuropatías, nefropatías y curación de heridas, y padecimientos relacionados tales como resistencia a la insulina, hiperglicemia, 5 hiperinsulinemia, niveles elevados en la sangre de ácidos grasos o glicerol, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, arteroesclerosis e hipertensión, y para el incremento de los niveles altos de densidad de las lipoproteínas, en donde una 10 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de estructura I es administrado a un paciente humano en necesidad del tratamiento.

Además, de conformidad con la presente invención, se proporciona un método para el 15 tratamiento de diabetes y padecimientos relacionados como se define anteriormente y aquí posteriormente, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto de estructura I y otro tipo de agente antidiabético y/o agente hipolipidémico 20 es administrado a un paciente humano en necesidad de tal tratamiento.

Las condiciones, padecimientos y malignidades colectivamente se refieren a un "Síndrome X" (también conocidos como Síndrome Metabólico) están detalladas 25 en Johansson *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34

302 304

(1997).

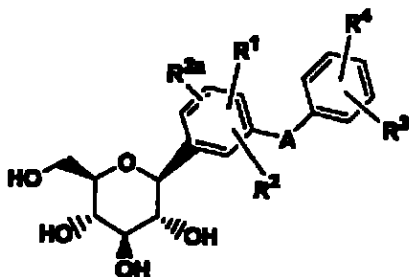
El término "otros tipos de agentes terapéuticos" como se emplean aquí, se refiere a uno o más de los agentes antidiabéticos (preferentemente inhibidores SGLT2 de fórmula I), uno o más agentes anti-obesidad, y/o uno o más agentes que disminuyen los lípidos (incluyendo agentes anti-arteroescleróticos).

En el método anterior de la invención, el compuesto de estructura I de la invención, empleará en una proporción en peso a uno, dos o más agentes antidiabéticos y/o uno, dos o más de otro tipo de agente terapéutico (dependiendo de su modo de operación) dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 300:1, preferiblemente desde aproximadamente 0.1:1 hasta aproximadamente 10:1.

Los compuestos preferidos son los de fórmula IA

IA

20



25

407
303

en donde A es CH₂ ó O ó S y están meta ligados al glucosido;

R¹, R² y R^{2a} son independientemente seleccionados a partir de H, alquilo o OCHF₂ o dos de R¹, R² y R^{2a} son H y el otro es OCHF₂;

R³ y R⁴ son independientemente seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, CHF₂O, R^{5a}S, OH, R^{5a}O, CO₂R^{5b}, -3,4-(OCH₂O), -COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -CH(OR^{5h})R^{6d},

10 CF₃, R^{5c} — $\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}} — \text{NH} —$, R^{5f}SO₂, arilo, arilSO₂NH, R^{5d}SO₂NH, COOH, tiadiazol, tetrazol, aril-CH₂O, CF₃O, ariloxi o H.

Más preferidos son los compuestos de la fórmula I en donde A es CH₂;

15 R¹ es hidrógeno o alquilo;

R² y R^{2a} son cada uno H;

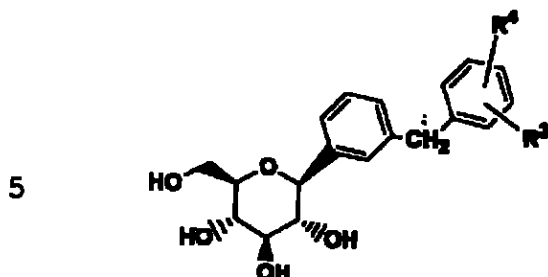
R³ es H;

R⁴ es alquilo, COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -CH(OR^{5h})R^{6d}, R^{5a}O, CHF₂O, CF₃O, o R^{5e}S. Se prefiere que el
20 sustituyente R⁴ se ligue a la posición para.

Son más preferidos los compuestos de fórmula I de la estructura IB

304

IB



en donde uno de R^3 y R^4 es alquilo y el otro es H.

10

Descripción detallada de la Invención

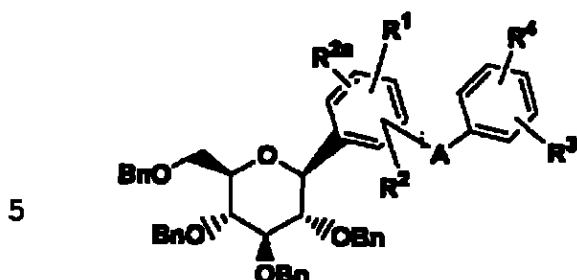
Los compuestos de fórmula I de la invención, pueden ser preparados como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y descripciones de los mismos, en donde las temperaturas están expresadas en grados Centígrados.

Los compuestos de fórmula I en donde A es O ó NH ó $(CH_2)_n$ pueden ser preparados como se muestra en el Esquema I por el tratamiento de los compuestos de fórmula II.

25

305-287

II

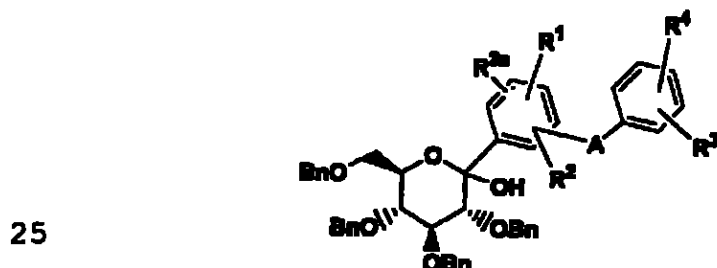


(en donde Bn = bencilo)

con H_2 en la presencia de un catalizador tal como 1) Pd/C empleando un solvente tal como MeOH o EtOH o 2) preferiblemente $Pd(OH)_2$ usando un solvente tal como EtOAc. De manera alternativa, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por el tratamiento de los compuestos de fórmula II con un ácido Lewis tal como BBr_3 , BCl_3 , o $BCl_3 \cdot Me_2S$ en un solvente tal como CH_2Cl_2 a -78° .

Los compuestos de fórmula II (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados por el tratamiento de compuestos de fórmula III con silanos tal como Et_3SiH en un solvente tal como MeCN que contiene un ácido Lewis tal como $BF_3 \cdot Et_2O$ a -30° .

III

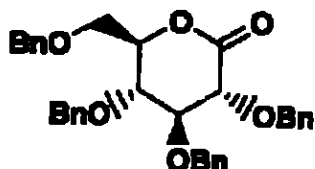


280
306

Los compuestos de fórmula III (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula IV

IV

5

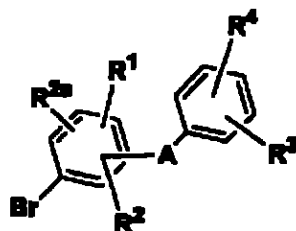


10

con un compuesto V.

V

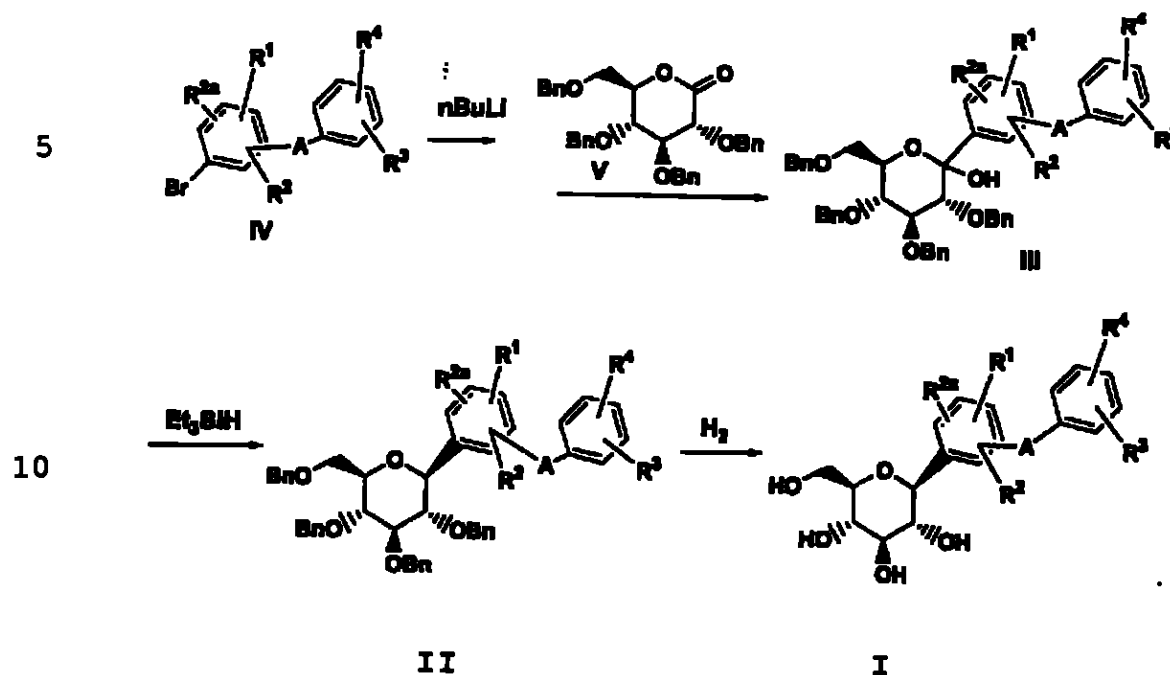
15



Los compuestos de fórmula IV son activados por el acoplamiento mediante tratamiento con *n*-BuLi o *t*-BuLi a -78° en un solvente tal como THF antes de la adición de la lactona V. La preparación de la lactona V se describe en R. Benhaddou, S Czernecki, et al., *Carbohydr. Res.*, 260 (1994), 243-250.

25

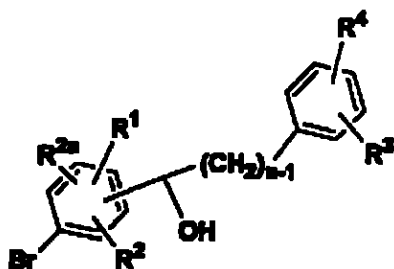
Esquema 1



15 Los compuestos de fórmula IV en donde A es $(CH_2)_n$ en donde $n=1-3$, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 2 por el tratamiento de los compuestos de fórmula VI

VI

20



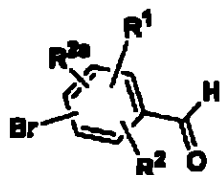
25

308

con silanos tal como iPr_3SiH o Et_3SiH en un solvente tal como $MeCN$ o CH_2Cl_2 que contiene un ácido Lewis tal como $BF_3 \cdot Et_2O$ o TFA a -30° a $+20^\circ$.

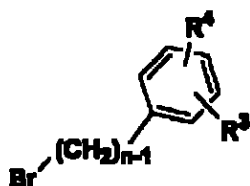
Los compuestos de fórmula VI pueden ser
5 preparados mediante el acoplamiento de bromobenzaldehidos comercialmente disponibles de fórmula VII.

10



con ya sea el derivado organometálico de litio o magnesio de los compuestos de fórmula VIII

15



20

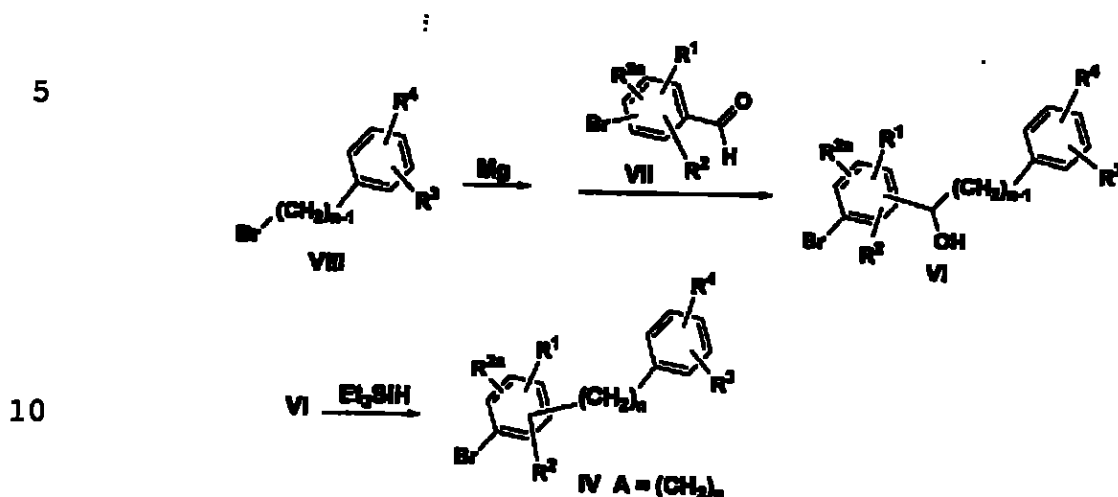
en un solvente tal como Et_2O o THF usando condiciones familiares para aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula VIII son ya sea comercialmente disponibles o fácilmente preparados por
25 métodos estándares conocidos por aquellos expertos en

309

la técnica.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es
 15 CH(OR^{5h})R^{6d} pueden ser preparados por el tratamiento de
 compuestos de fórmula I en donde R⁴ es COR^{6b}
 secuencialmente con 1) un agente de acilación tal como
 Ac₂O en un solvente tal como piridina solo o CH₂Cl₂ que
 contiene 1.5 equivalentes de una base tal como Et₃N,
 20 2) un agente de reducción tal como NaBH₄ en un
 solvente tal como EtOH, 3) un agente de alquilación
 tal como R^{5h}Br ó R^{5h}I en la presencia de una base tal
 como NAH en un solvente tal como DMF, y 4) condiciones
 alcalinas de la hidrólisis del éster tal como LiOH en
 25 una mezcla 2:3:1 de THF/MeOH/H₂O.

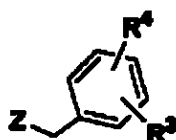
310

Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es $CH(OH)R^{6c}$ pueden ser preparados por el tratamiento de los compuestos de fórmula I en donde R^4 es COR^{6b} con un agente de reducción tal como $NaBH_4$ en un solvente tal como EtOH.

Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es COR^{6b} pueden ser preparados por el tratamiento de los compuestos de fórmula II en donde R^4 es COR^{6b} con un ácido Lewis tal como BCl_3 o BBr_3 a $-78^\circ C$ en un solvente tal como CH_2Cl_2 .

Los compuestos de fórmula II en donde A es CH_2 y R^4 es $-COR^{6b}$ pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 3 por el acoplamiento de compuestos comercialmente disponible o fácilmente accesibles de fórmula IX.

IX



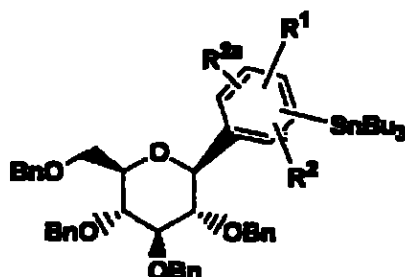
20

en donde Z es Br o Cl con compuestos de fórmula X

25

X

5

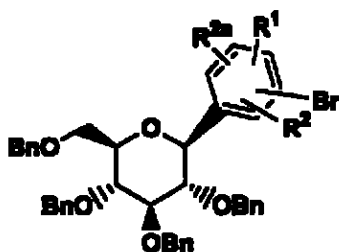


mediante el calentamiento de dos componentes en un solvente tal como PhMe en la presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Los compuestos de fórmula X (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula XI

XI

15



20

mediante el tratamiento con $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ y un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ en un solvente tal como tolueno.

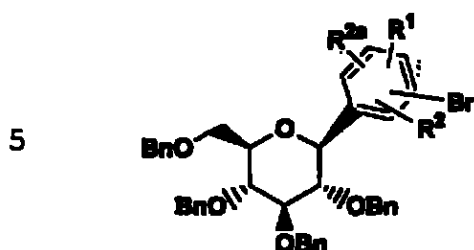
Los compuestos de fórmula XI (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados a partir

25

312

de compuestos de fórmula XII.

XII



mediante el tratamiento con silanos, tal como
 10 $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ o Et_3SiH en un solvente tal como MeCN que
 contiene un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -30° .

Los compuestos de fórmula XII (los cuales son
 intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante
 el acoplamiento del compuesto V con el organolitio
 15 obtenido después del tratamiento de los compuestos de
 fórmula XIII.

XIII

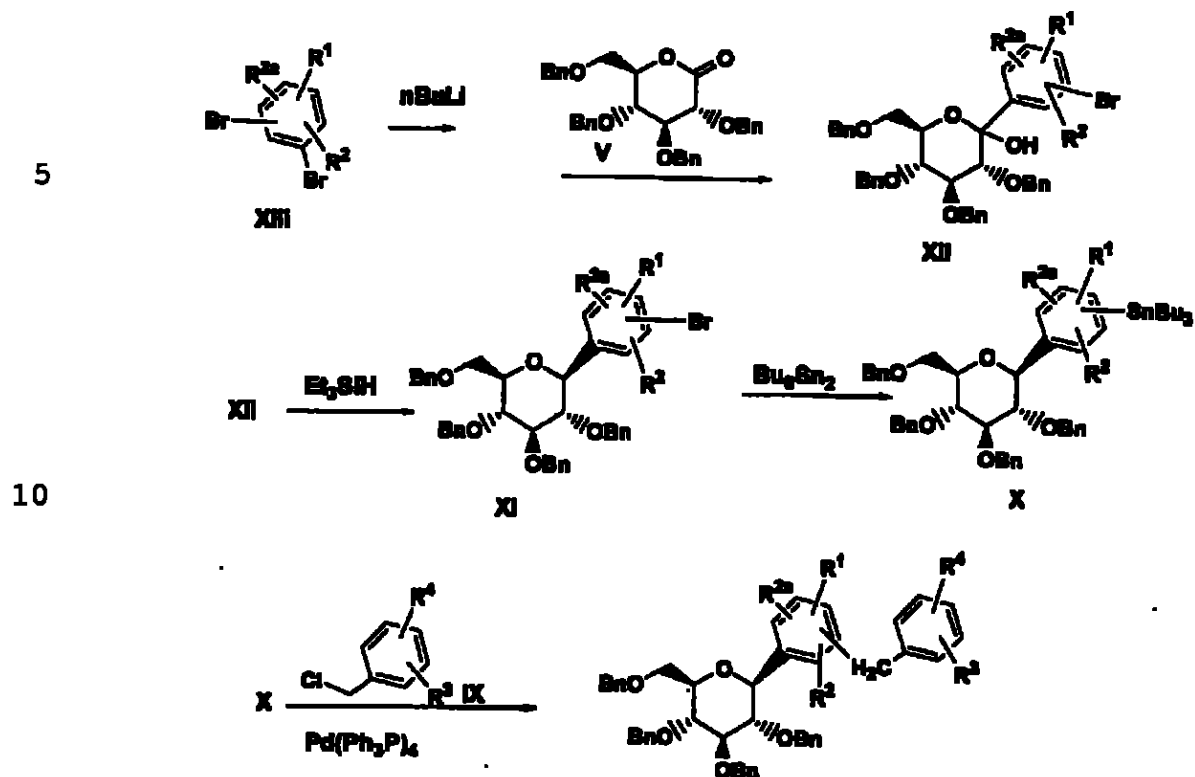


con $n\text{-BuLi}$ o $t\text{-BuLi}$ a -78° en THF.

25

25
313

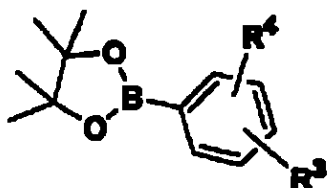
Esquema 3



II.

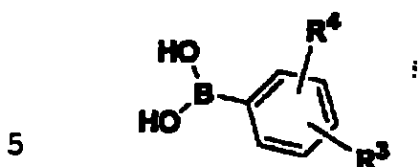
Los compuestos de fórmula II en donde A es un enlace, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 4 mediante el acoplamiento de compuestos de fórmula XI con compuestos de fórmula XIV.

XIV

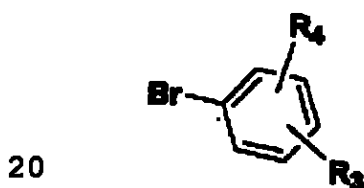


34

o el ácido borónico XXIII correspondiente.

XXIII

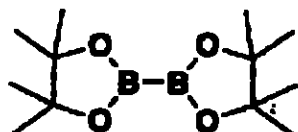
El calentamiento originado por el acoplamiento en la presencia de un catalizador tal como $\text{Pd(PPh}_3)_4$, emplea un solvente tal como PhMe/EtOH 3:1 que contiene Na_2CO_3 . Los compuestos de fórmula XXIII son ya sea comercialmente disponibles o pueden ser preparados después del tratamiento de los compuestos de fórmula XIV con BCl_3 . Los compuestos de fórmula XIV pueden ser preparados por el calentamiento de los compuestos de fórmula XV.

XV

en un solvente tal como DMSO que contiene un catalizador tal como $\text{PdCl}_2\text{.dppf}$ y una base tal como KOAc con el compuesto XVI.

3D 3A

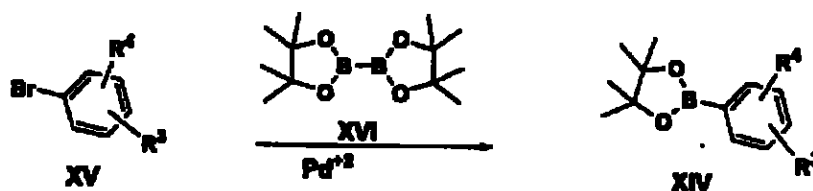
XVI



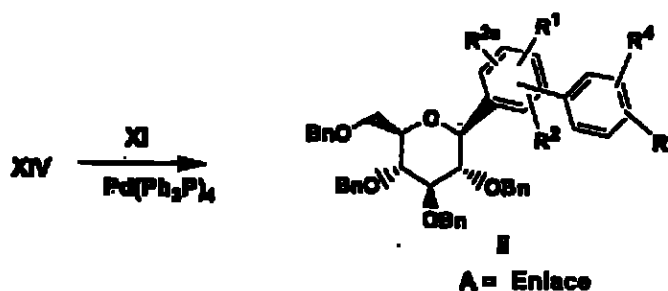
5

Esquema 4

10



15

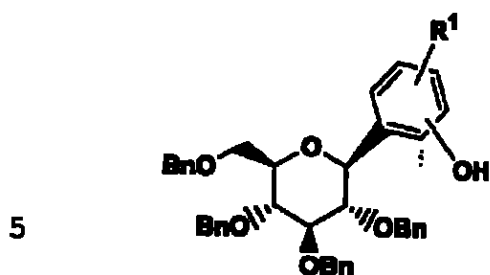


Los compuestos de fórmula II, en donde A = CH₂ y R² = OH, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 5 después del tratamiento secuencial de los compuestos de fórmula XVII.

25

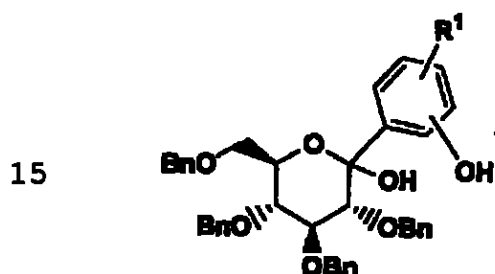
318
316

XVII



con una base tal como NaH seguido por el calentamiento con los compuestos de fórmula IX en un solvente tal como PhMe.

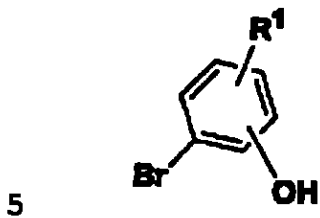
10 Los compuestos de fórmula XVII pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula XVIII XVIII



20 mediante el tratamiento con silanos tal como Et_3SiH en un solvente tal como MeCN que contiene un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -30° .

Los compuestos de fórmula XVIII pueden ser preparados mediante el acoplamiento del compuesto de fórmula V con derivados metalados activados de los 25 compuestos de fórmula XIX.

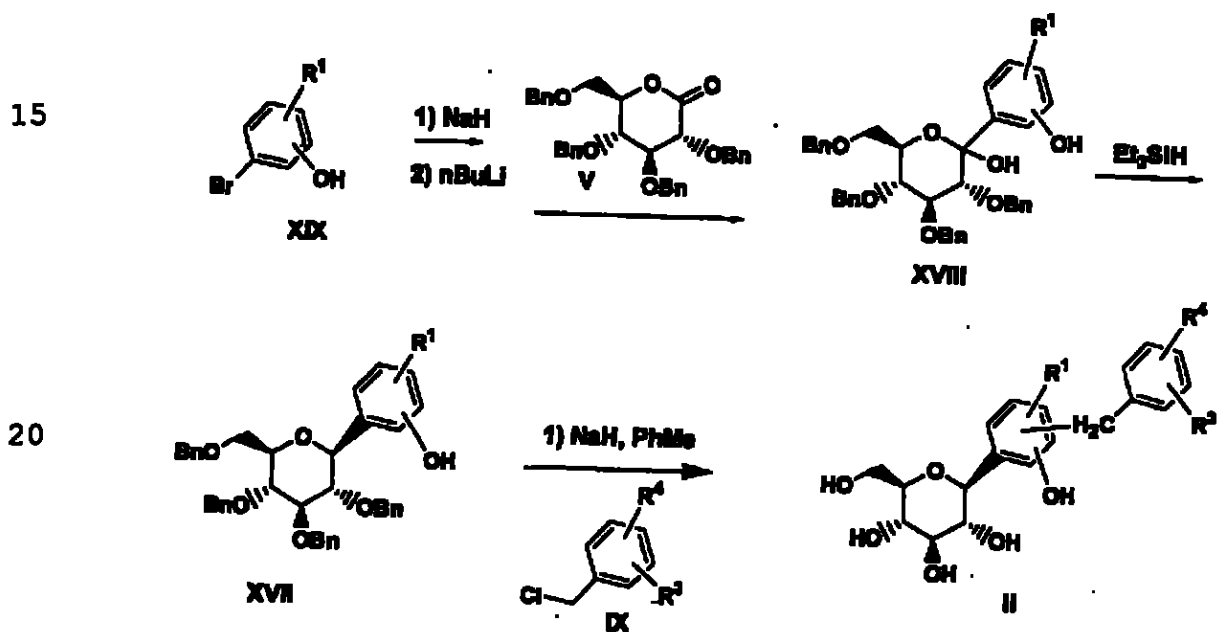
XIX



los cuales son preparados mediante el tratamiento secuencial con una base tal como NaH, KH, o KotBu seguido por un alquilatio tal como nBuLi o tBuLi en un solvente tal como THF seco.

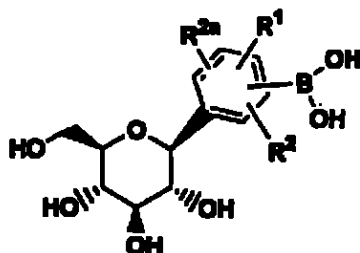
10

Esquema 5



Los compuestos de fórmula I, en donde A = O ó NH, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 6 mediante el acoplamiento de los compuestos de fórmula XX

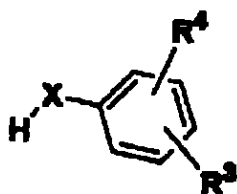
5 XX



10

con compuestos comercialmente disponibles de fórmula XXI en donde X = O ó NH.

XXI

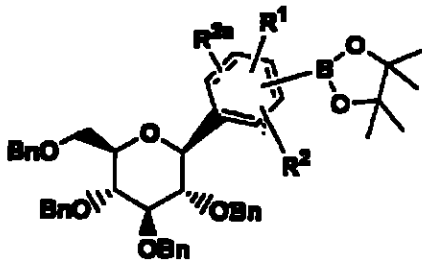


15

mediante el calentamiento en un solvente tal como piridina que contiene una base tal como Et₃N, un catalizador tal como Cu(OAc)₂ y tamices moleculares.

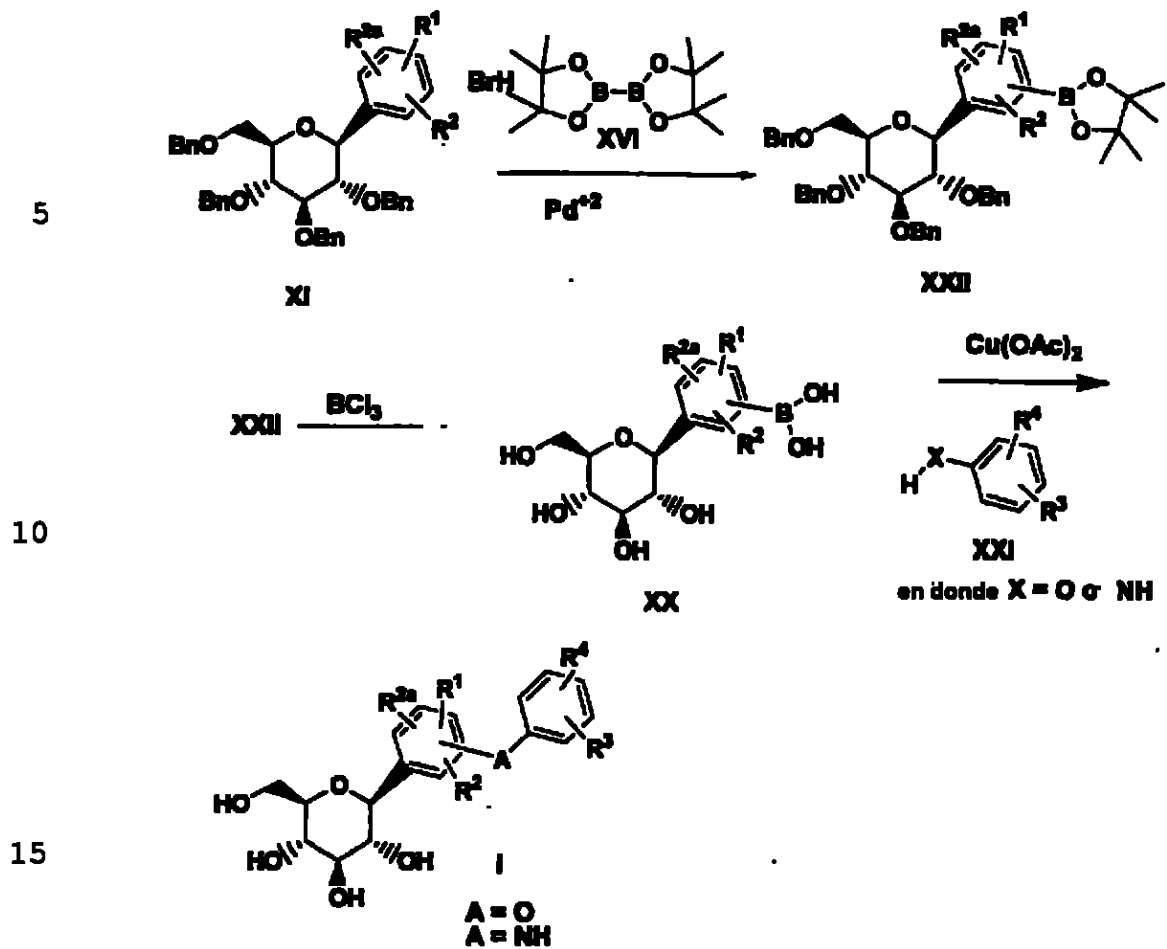
Los compuestos de fórmula XX (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante el tratamiento de compuestos de fórmula XXII con BCl₃ en un solvente tal como CH₂Cl₂ a -78°.

XXII



Los compuestos de fórmula XXII (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante el calentamiento de compuestos de fórmula XI con compuestos de fórmula XVI en un solvente tal como DMSO que contiene un catalizador tal como $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ y una base tal como KOAc.

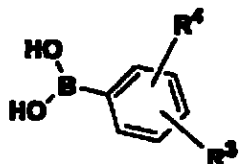
Esquema 6



Los compuestos de fórmula IV en donde A es O
 20 ó NH pueden ser preparados como se muestra en el
 Esquema 7 mediante el acoplamiento de compuestos de
 fórmula XXIII.

321 30

XXIII

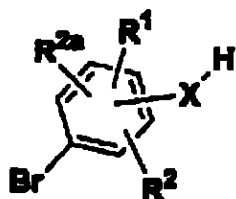


5

con compuestos de fórmula XXIV en donde X = O

ó NH

XXIV



10

mediante el calentamiento en un solvente tal
15 como piridina que contiene una base tal como Et₃N, un
catalizador tal como Cu(OAc)₃, y tamices moleculares.

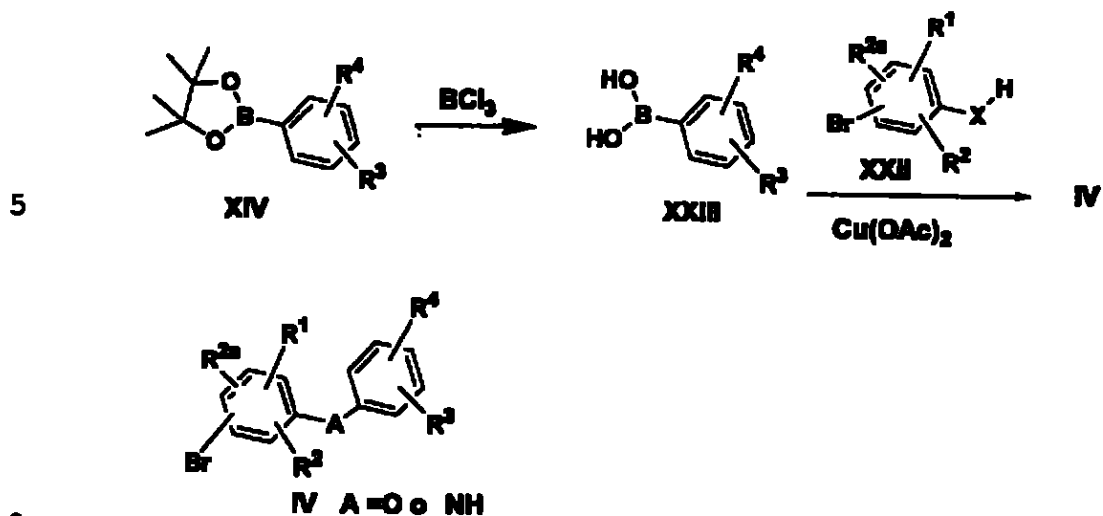
Los compuestos de fórmula XXIII pueden ser
preparados mediante el tratamiento de compuestos de
fórmula XIV con BCl₃ en un solvente tal como CH₂Cl₂.

20

25

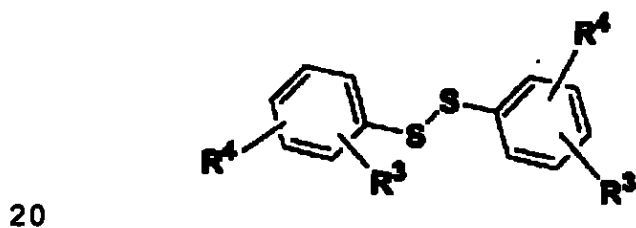
322

Esquema 7



Los compuestos de fórmula IV en donde A es S pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 8 mediante el acoplamiento de disulfuros de arilo de fórmula XXV.

XXV

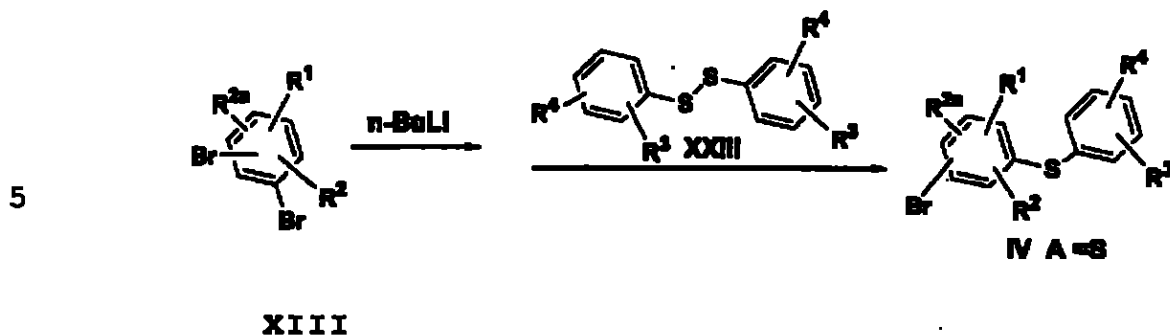


con el organolitio obtenido después de la metalación de los compuestos de fórmula XIII con η -BuLi o t -BuLi a -78° en THF.

25

323

Esquema 8



Se listan abajo definiciones de varios
 10 términos usados para describir los compuestos de la
 presente invención. Estas definiciones se aplican a
 los términos como se usan a través de la
 especificación (a menos que se limiten de otro modo en
 los ejemplos específicos) ya sea individualmente o
 15 como parte de un grupo grande.

Se emplean aquí las siguientes abreviaciones:

- Ph = fenilo
- 20 Bn = bencilo
- t-Bu = butilo terciario
- Me = metilo
- Et = etilo
- TMS = trimetilsililo
- 25 TMSN₃ = azida de trimetilsililo

- TBS = terc-butildimetilsililo
- THF = tetrahidrofurano
- Et₂O = éter dietílico
- EtOAc = acetato de etilo
- 5 DMF = dimetilformamida
- MeOH = metanol
- EtOH = etanol
- i-ProH = isopropanol
- HOAc o AcOH = ácido acético
- 10 TFA = ácido trifluoroacético
- i-Pr₂NET = diisopropiletilamina
- Et₃N = trietilamina
- DMAP = 4-dimetilaminopiridina
- NaBH₄ = borohidruro de sodio
- 15 LiAlH₄ = hidruro de litio aluminio
- n-BuLi = n-butilitio
- Pd/C = paladio en carbono
- KOH = hidróxido de potasio
- NaOH = hidróxido de sodio
- 20 LiOH = hidróxido de litio
- K₂CO₃ = carbonato de potasio
- NaHCO₃ = bicarbonato de sodio
- EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC =
clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil
- 25 carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-

35-38

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)

HOBT o HOBT.H₂O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HOAT = 1-Hidroxibenzotriazol

Ph₃P = trifenilfosfina

5 Pd(OAc)₂ = acetato de paladio

(Ph₃P)₄Pd⁰ = tetraquitrifenilfosfina de paladio

Ar = argón

N₂ = nitrógeno

min = minuto(s)

10 h o hr = hora(s)

L = litro

mL = mililitro

μL = microlitro

g = gramo(s)

15 mg = miligramos

mol = moles

mmol = milimole(s)

meq = miliequivalente

RT = temperatura ambiente

20 Sat o sat'd = saturada

aq. = acuoso

TLC = cromatografía de capa delgada

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

LC/MS = cromatografía líquida de alta

25 resolución/espectrometría de masa

326 78

MS o Mass Spec = espectrometría de masa

NMR = resonancia magnética nuclear

mp = punto de fusión

dppf = difenilfosfinoferroceno

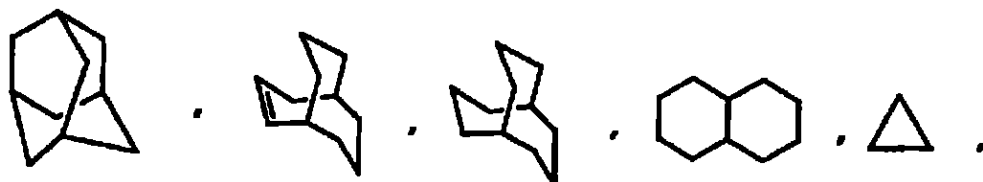
- 5 A menos que se indique de otro modo, el término "alquilo inferior", "alquilo" o "alq" empleados aquí solos o como parte de otro grupo incluyen ambas cadenas de hidrocarburos rectas y ramificadas, que contienen de 1 a 20 carbonos, preferiblemente 1 a 10
- 10 carbonos, más preferiblemente 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo,
- 15 undecilo, dodecilo; los varios isómeros de los mismos de cadenas ramificadas, y similares así como también, tales grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl o I o CF₃, alquilo, alquiloxi, arilo, ariloxi, arilo(arilo) o
- 20 diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino substituido opcionalmente, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, alcanilo, heteroarilo, heteroariloxi,
- 25 cicloheteroalquilo, arilheteroarilo,

327304

arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo,
 heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo,
 alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro,
 ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o
 5 alquilthio.

A menos que se indique de otro modo, el
 término "cicloalquilo" como se empleó aquí, solo o como
 parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburos
 cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que
 10 contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3
 anillos, incluyendo monocíclicalquilo, bicíclicalquilo
 y tricíclicalquilo, que contienen un total de 3 a 20
 carbonos que forman los anillos, preferiblemente de 3 a
 10 carbonos formando el anillo y los cuales pueden ser
 15 fusionados a 1 o 2 anillos aromáticos, como se describe
 para el arilo, el cual incluye ciclopropilo,
 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
 ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo,
 ciclohexenilo,

20



25

328 330

cualquiera de los grupos pueden ser substituidos opcionalmente con 1 a 4 substituyentes tal como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, 5 oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los substituyentes de alquilo.

El término "cicloalquenilo" como se empleó aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a 10 hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 12 carbonos, preferiblemente de 5 a 10 carbonos y 1 ó 2 enlaces dobles. Ejemplarmente, los grupos de cicloalquenilos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo, y 15 cicloheptadienilo, los cuales pueden ser sustituidos opcionalmente como se define para cicloalquilo.

El término "alcanolio" como se usó aquí solo o como parte de otros grupos se refiere a alquilo ligado a un grupo carbonilo.

20 A menos que se indique de otro modo, el término "alquenilo inferior" o "alquenilo" como se usó aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadenas rectas y ramificadas de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos, y 25 más preferiblemente de 1 a 8 carbonos en la cadena

normal, los cuales incluyen uno a seis enlaces dobles en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y los cuales puede ser sustituidos opcionalmente con 1 a 4 substituyentes, específicamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los substituyentes de alquilo expuestos aquí.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquinilo inferior" o "alquinilo" como se usó aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadenas rectas y ramificadas de 2 a 20 carbonos, preferiblemente 2 a 12 carbonos, y más preferiblemente 2 a 8 carbonos de cadena normal, los cuales incluyen un triple enlace en la cadena normal, tal como 2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-

330 332

decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y las
cuales pueden ser sustituidos opcionalmente con 1 o 4
sustituyentes, específicamente, halógeno, haloalquilo,
alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo,
5 arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo,
cicloheteroalquilo, hidroxí, alcanoilamino,
alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o
alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de
alquilo expuestos aquí.

10 Los términos "arilaquilo", "arilalquenilo" y
"arilalquinilo" usados solos o como parte de otros
grupos, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y
alquinilo como se describe anteriormente, que tienen un
sustituyente arilo.

15 Cuando los grupos alquilo como se definen
anteriormente tienen enlaces únicos para unirse a otros
grupos a dos átomos de carbono diferentes, son llamados
grupos "alquilenos" y pueden ser sustituidos
opcionalmente como se define anteriormente para
20 "alquilo".

Cuando los grupos de alquenilo como se
definen anteriormente y los grupos alquinilo como se
definen anteriormente, respectivamente, tienen enlaces
dobles para unirse a dos diferentes átomos de carbono,
25 son llamados "grupos alquenilenos" y "grupos

alquinilenos", respectivamente, y pueden ser sustituidos opcionalmente como se define anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

Los grupos adecuados de alquilenos, alquenileno o alquinileno, $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_p$ (donde p es 1 a 8, preferiblemente 1 a 5, y n es 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, los cuales incluyen grupos de alquilenos, alquenileno o alquinileno) como se definen aquí, pueden incluir opcionalmente 1, 2, o 3 substituyentes los cuales incluyen alquilo, alquenilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, tioalquilo, ceto, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilcarbonilamino o alquilcarboniloxi.

Los ejemplos de $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_p$, alquilenos, alquenileno y alquinileno incluyen $-CH_2CH_2-$,

20

25

- $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$,
 5. $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$,
 10 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{F})_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,
 15 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$,
 20 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ or $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.
 25

33

El término "halógeno" o "halo" como se usó aquí sólo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo, con cloro o flúor siendo preferidos.

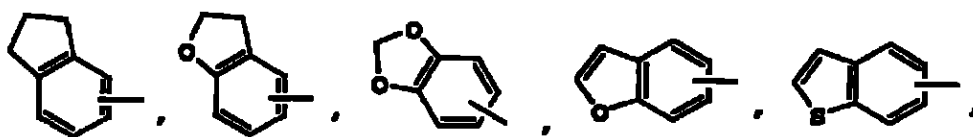
5 El término "iones de metal" se refiere a iones de metal álcalis tal como sodio, potasio o litio y iones de metales alcalino térreos tal como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio.

A menos que se indique de otro modo, el
10 término "arilo" o "Arilo" como se emplean aquí, solos o como parte de otros grupos se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo que incluyen 1-naftilo y 2-naftilo)
15 y opcionalmente pueden incluir uno o tres anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo por ejemplo

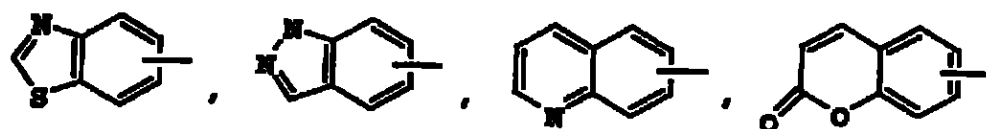
20

25

334



5



y pueden ser sustituidos opcionalmente a través de
 10 átomos de carbono disponibles con 1, 2, o 3 grupos
 seleccionados de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo,
 haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo,
 trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo,
 cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo,
 15 cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo,
 arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi,
 alcoxycarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo,
 aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinilo, arilazo,
 heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,
 20 heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxí, nitro,
 ciano, amino, amino sustituido, en donde el amino

337
335

incluye 1 o 2 substituyentes (los cuales son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, arilthioalquilo, alcoxiariltio, 5 alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o 10 arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los substituyentes de alquilo expuestos aquí.

A menos que se indique de otro modo, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se emplean aquí solos o como parte de 15 otro grupo incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores, ligados a un átomo de oxígeno.

A menos que se indique de otro modo, el término "amino substituido" como se emplea aquí sólo o 20 como parte de otro grupo se refiere a amino substituido con uno o dos substituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, tal como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, 25 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo,

336

hidroxialquilo, alcoxialquilo o thioalquilo. Estos
substituyentes además pueden ser substituidos con un
ácido carboxílico y/o cualquiera de los
substituyentes de alquilo como se exponen
5 anteriormente. Además, los substituyentes de amino se
pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al cual
están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-
piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-
tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-
10 piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-
diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-
piperidinilo, o 1-azepinilo, substituidos opcionalmente
con alquilo, alcoxí, alquiltio, halo, trifluorometilo o
hidroxí.

15 A menos que se indique de otro modo, el
término "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o
"aralquiltio" como se emplean aquí, solos o como parte
de otro grupo incluyen cualquiera de los grupos
alquilo, aralquilo o arilo anteriores, ligados a un
20 átomo de azufre.

A menos que se indique de otro modo, el
término "alquilamino inferior", "alquilamino",
"arilamino", o "arilalquilamino" como se emplean aquí
solos o como parte de otro grupo incluyen cualquiera de
25 los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores,

337

ligados a un átomo de nitrógeno.

A menos que se indique de otro modo, el término "acilo" como se empleó aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, como se define aquí, se refiere a

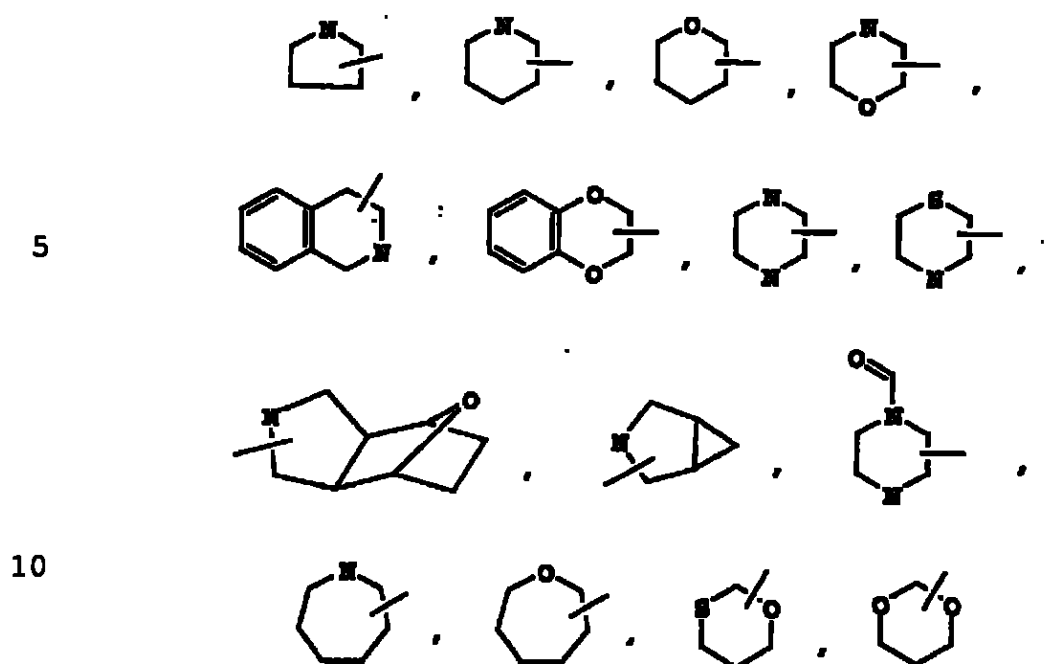
5

un radical orgánico ligado a un grupo $\left(\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix} \right)$ carbonilo; los ejemplos de grupos acilo incluyen cualquiera de los substituyentes de alquilo unidos a un carbonilo, tal como alcanilo, alquenoilo, aroilo, aralcanilo, 10 heteroarilo, cicloalcanilo, cicloheteroalcanilo y los similares.

A menos que se indique de otro modo, el término "cicloheteroalquilo" como se empleó aquí sólo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo 15 saturado o parcialmente insaturado de 5-, 6- o 7-miembros, el cual incluye 1 a 2 heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, ligados a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, en donde es posible, opcionalmente vía el reticulador $(\text{CH}_2)_p$ (en donde p es 20 1, 2 o 3), tal como

25

338346



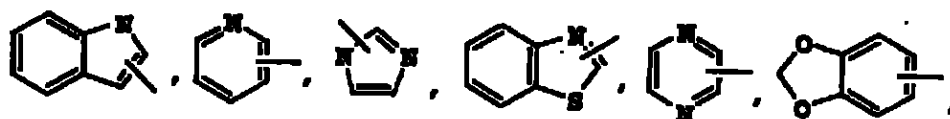
y similares. Los grupos anteriores pueden incluir de 1
 15 a 4 substituyentes tal como alquilo, halo, oxo y/o
 cualquiera de los alquilos substituyentes expuestos
 aquí. Adicionalmente, cualquiera de los anillos del
 'cicloheteroalquilo pueden ser fusionados por un anillo
 de cicloalquilo, arilo, heteroarilo o
 20 cicloheteroalquilo.

A menos que se indique de otro modo, el
 término "heteroarilo" como se empleó aquí sólo o como
 parte de otro grupo se refiere a un anillo aromático de
 5- o 6- miembros el cual incluye 1, 2, 3 o 4
 25 heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y

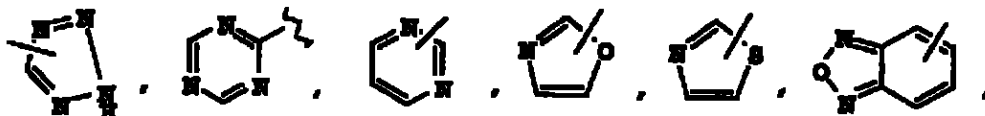
244
239

tales anillos están fusionados a un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo cicloheteroalquilo (por ejemplo benzotiofenilo, indolilo), e incluyen N-oxidos posibles. El grupo heteroarilo puede incluir
5 opcionalmente 1 o 4 sustituyentes tal como cualquiera de los sustituyentes alquilo expuesto anteriormente. Los ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen los siguientes:

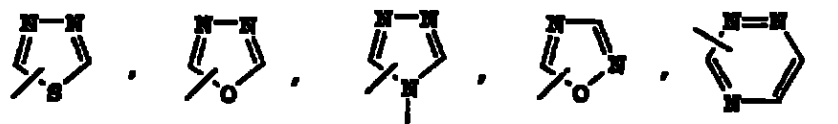
10



15



20



y los similares.

El término "cicloheteroalquilalquilo" como se usó aquí sólo o como parte de otro grupo se refiere a
25 grupos cicloheteroalquilo como se define anteriormente,

340

ligados a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena $(CH_2)_p$.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo" como se empleó aquí sólo o como
5 parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo como se define anteriormente ligado a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena $(CH_2)_p$ -, alquileno o alquenileno como se definió anteriormente.

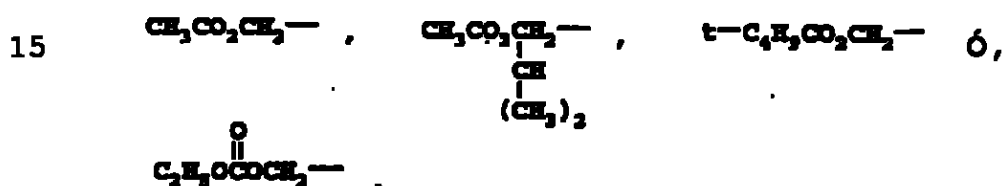
El término "carbociclo o heterociclo con
10 cinco, seis o siete elementos" como se empleó aquí se refiere a grupos cicloalquilo o cicloalquenilo como se define anteriormente o grupos heteroarilo o grupos cicloheteroarilo como se define anteriormente, tal como tiadiazol, tetrazol, imidazol, u oxazol.

El término "polihaloalquilo" como se empleó
15 aquí se refiere a un grupo "alquilo" como se definió anteriormente el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tal como F o Cl, preferiblemente F, tal como CF_3CH_2 , CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

El término "polihaloalquiloxi" como se usó
20 aquí se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se definió anteriormente el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes de halo, tal como F o Cl, preferiblemente F, tal como CF_3CH_2O , CF_3O o
25 $CF_3CF_2CH_2O$.

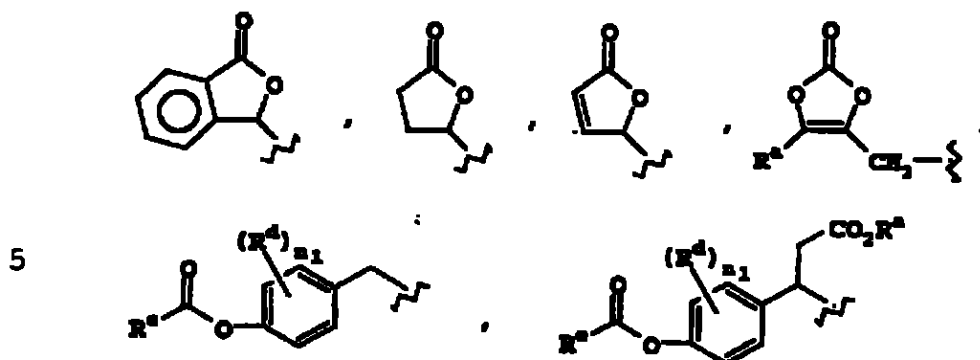
El término "ésteres de profármacos" como se
 empleó aquí incluye ésteres y carbonatos formados al
 hacer reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de
 fórmula I con agentes de acilación alquilo, alcoxi, o
 5 arilo substituido, empleando procedimientos conocidos
 por aquellos expertos en la técnica para generar
 acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y
 similares. Además, los ésteres de profármacos los
 cuales son conocidos en la técnica para los ésteres de
 10 ácido carboxílico y fósforosos, tal como metilo, etilo,
 benzilo y similares.

Ejemplos de tales ésteres de profármacos
 incluyen



20 Otros ejemplos adecuados de profármacos de
 ésteres incluyen

25



en dónde R^d puede ser H, alquilo (tal como metilo o t-butilo), arilalquilo (tal como bencilo) o arilo (tal como fenilo); R^d es H, alquilo, halógeno o alcoxi, R^e es alquilo, arilo, arilalquilo o alcóxilo, y n_1 es 0, 1 o 2.

Cuando los compuestos de estructura I están en forma de ácidos, estos pueden formar una sal farmacéuticamente aceptable tal como las sales de metales de álcalis tal como litio, sodio o potasio, sales de metales alcalino térreos tal como calcio o magnesio también como zinc o aluminio y otros cationes tal como amonio, colina, dietanolamina, lisina (D o L), etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris-(hidroximetil)aminometano (TRIS), N-metilglucosamina (NMG), trietanolamina y deshidroabietilamina.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención actual están contemplados ya sea en mezclas o en forma pura o substancialmente pura. Los

343

compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos a cualquiera de los átomos de carbono que incluyen uno cualquiera de los sustituyentes R. Consecuentemente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de las mismas. Los procesos de preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales iniciadores. Cuando los productos diastereoméricos o enantioméricos son preparados, pueden ser separados por métodos convencionales por ejemplo, por cristalización cromatográfica o fraccional.

Cuando se desea, los compuestos de estructura I pueden ser usados en combinación con uno u más de otros de agentes antibiabéticos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos, los cuales pueden ser administrados oralmente en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o por inyección.

El otro tipo de agente antidiabético el cual puede ser empleado opcionalmente en combinación con el inhibidor SGLT2 de fórmula I, puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos que incluyen secretadores de la insulina o sensibilizadores de la insulina, u otros agentes antidiabéticos, que tienen preferiblemente un

346
344

mecanismo de acción diferente de la inhibición de SGLT2 y pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas PPAR γ , tal como tiazolidinodionas, inhibidores α P2, agonistas duales PPAR α/γ , inhibidores de la peptidasa IV de dipeptidilo (DP4), y/o meglitinidos, así como también insulina, y/o péptido-1 parecido a la glucagona (GLP-1).

Se cree que el uso de los compuestos de estructura I en combinación con 1, 2, 3 o más de otros agentes antidiabéticos producen resultados antihiperglicémicos mayores que los posibles a partir de cada uno de esos medicamentos solos y producen efectos antiperglicémicos mayores que el de los aditivos combinados por estos medicamentos.

El otro agente antidiabético puede ser un agente oral antihiperglicémico, preferiblemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de las mismas, preferiblemente metformina HCl.

Cuando el otro agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso a biguanida dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.1:1 hasta aproximadamente 5:1.

El otro agente antidiabético puede

347
345

preferiblemente también ser una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la Patente Estadounidense No. 4,379,785), glizipida, gliclazida o clorpropamida, 5 otras sulfonilureas conocidas y otros agentes antihiperglicémicos los cuales actúan en el canal dependiente de ATP de las células- β , con gliburida y glipizida siendo preferidas, las cuales pueden ser administradas del mismo modo o en forma de dosificación 10 oral separadas.

Los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso a la sulfonilurea en el rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de 15 aproximadamente 0.2:1 hasta aproximadamente 10:1.

El agente oral antidiabético puede también ser un inhibidor de la glucosidasa tal como acarbosa (descrita en la Patente Estadounidense No. 4,904,769) o miglitol (descrito en la Patente Estadounidense No. 20 4,639,436), los cuales pueden ser administrados del mismo modo o en forma de dosificación oral separada.

Los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso del inhibidor de glucosidasa dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 25 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de

348
346

aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 50:1.

Los compuestos de la estructura I pueden ser empleados en combinación con un agonista PPAR y tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinodiona u
5 otros sensibilizadores de insulina (los cuales tienen un efecto sensitivo de insulina en pacientes NIDDM) tal como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin[®], descrita en la Patente Estadounidense No. 4,572,912),
rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda),
10 Mitsubishi's MCC-555 (descrita en la Patente Estadounidense No. 5,594,016), Glaxo-Wellcome's GL-262570, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-
15 2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferiblemente rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso de la tiazolidinodiona en una cantidad dentro del rango de
20 aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.2:1 hasta aproximadamente 10:1.

Las sulfonilureas y tiazolidinodionas en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg del
25 agente antidiabético oral, pueden ser incorporadas en

347

una sola tableta con los compuestos de estructura I.

Los compuestos de la estructura I pueden también, ser empleados en combinación con un agente antihiperglicémico tal como insulina o con el péptido-1 (GLP-1) parecido a la glucagón, tal como la amida GLP-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1 (7-37) (como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,614,492 por Habener, la descripción de la cual es incorporada aquí por referencia), así como también AC2993 (Amylen) y LY-315902 (Lilly), la cual puede ser administrada vía inyección, intranasal, o por dispositivos transdermales o bucales.

Donde está presente, la metformina, las sulfonilureas, tal como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa, acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral) pueden ser empleadas en las formulaciones como se describe anteriormente y en cantidades y dosificaciones indicadas en la Physician's Desk Reference (PDR).

Donde está presente, la metformina o la sal de las mismas pueden ser empleadas en cantidades dentro del rango de aproximadamente 500 hasta aproximadamente 2000 mg por día, las cuales pueden ser administradas en

25
348

dosis individuales o divididas de una a cuatro veces diariamente.

Donde está presente, el agente anti-diabético tiazolidinodiona, puede ser empleado en cantidades
5 dentro del rango de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 2000 mg/día el cual puede ser administrado en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces por día.

Donde está presente, la insulina puede
10 ser empleada en formulaciones, en cantidades y dosis como están indicadas por la Physician's Desk Reference.

Donde está presente, los peptidos GLP-1 pueden ser administrados en formulaciones bucales
15 orales, por administración nasal o parenteralmente como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 y 5,631,224 las cuales son incorporadas aquí por referencia.

El otro agente antidiabético puede también
20 ser un agonista dual PPAR α/γ tal como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como también aquellos descritos por Murakami et al, "A novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated
25 Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on

51
249

PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), y en la Solicitud provisional Estadounidense No. 60/155,400, presentada el 22 de Septiembre, 1999, 5 (archivo del abogado LA29) descripción de la cual está incorporada aquí por referencia, empleando dosificaciones como las expuestas aquí, los cuales son compuestos designados como preferidos para usarse aquí.

El otro agente antidiabético puede ser un 10 inhibidor aP2 tal como se describe en la Solicitud Estadounidense Serie No. 09/391,053, presentada el 7 de Septiembre, 1999, y en la Solicitud provisional Estadounidense No. 60/127,745, presentada el 5 de Abril, 1999 (archivo del abogado LA27*), empleando 15 dosificaciones como se exponen aquí. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

El otro agente antidiabético puede ser un inhibidor DP4 tal como se describe en WO99/38501, 20 WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) como se describe por Hughes et al., Biochemistry, 38(36), 25 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-

350

tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (descrito por Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-cianopirrolidinas y 4-cianopirrolididas como se describe por Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 y 2745-2748 (1996) empleando dosificaciones como se exponen es las referencias anteriores.

La meglitinida la cual puede ser opcionalmente empleada en combinación con el compuesto de la fórmula I de la invención, puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), con repaglinida siendo preferida.

El inhibidor SGLT2 de la fórmula I será empleado en proporción en peso a la meglitinida, agonista PPAR γ , agonista dual PPAR α/γ , inhibidor aP2 o DP4, dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.2:1 hasta aproximadamente 10:1.

El agente hipolipidémico o el agente que disminuye los lípidos, el cual puede ser empleado opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención, puede incluir 1,2,3 o más inhibidores MTP, inhibidores de la reductasa HMG CoA, inhibidores de la sintetasa de escualeno, derivados de ácido fibrico, inhibidores ACAT, inhibidores de la

353
351

lipoxigenasa, inhibidores de la absorción del
colesterol, inhibidores co-transportadores de Na⁺
ileal/ácido biliar, los sobre reguladores de la actividad
del receptor de LDL del ácido secuestrante de la hiel,
5 y/o ácido nicótico y derivados de los mismos.

Los inhibidores MTP empleados aquí incluyen
inhibidores MTP descritos en la Patente Estadounidense
No. 5,595,872, Patente Estadounidense No. 5,739,135,
Patente Estadounidense No. 5,712,279, Patente
10 Estadounidense No. 5,760,246, Patente Estadounidense
No. 5,827,875, Patente Estadounidense No. 5,885,983 y
en la Solicitud de Patente Serie No. 09/175,180
presentada el 20 de Octubre, 1998, ahora Patente
Estadounidense No. 5,962,440. Se prefieren cada uno de
15 los inhibidores MTP descritos en cada una de las
patentes y solicitudes anteriores.

Todas las solicitudes y Patentes
Estadounidenses mencionadas anteriormente están
incorporadas aquí por referencia.

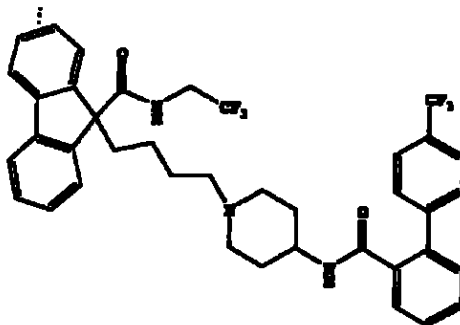
20 Se prefieren más los inhibidores MPT para ser
empleados en acuerdo con la presente invención,
incluyendo inhibidores MPT preferidos expuestos en la
Patente Estadounidense No. 5,739,135 y 5,712,279 y en
la Patente Estadounidense No. 5,760,246.

25 El inhibidor MPT más preferido es el 9-[4-[4-

354
352

[[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]
butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-
carboxamida

5



10

El agente hipolipidémico puede ser un
inhibidor de la reductasa HMG CoA, el cual incluye,
pero no está limitado a, la mevastatina y otros
compuestos relacionados como se describen en la
15 Patente Estadounidense No.3,983,140, lovastatina
(mevinolina) y compuestos relacionados como se
describen en la Patente Estadounidense No. 4,231,938,
pravastatina y compuestos relacionados, tal como se
describen en la Patente Estadounidense No. 4,346,227,
20 simvastatina y compuestos relacionados como se
describen en la Patente Estadounidense No. 4,448,784 y
4,450,171. Otros inhibidores de la reductasa HMG CoA,
los cuales pueden ser empleados aquí incluyen pero no
están limitados a, fluvastatina, descritos en la
25 Patente Estadounidense No. 5,354,772, cerivastatina

353

descrita en la Patente Estadounidense No. 5,006,530 y
5,177,080, atorvastatina descrita en las Patentes
Estadounidenses No. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 y
5,686,104, atavastatina (nisvastatina Nissan/Sankyo's
5 (NK-104)) descrita en la Patente Estadounidense No.
5,011,930, visastatina Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)
descrita en la Patente Estadounidense No. 5,260,440, y
compuestos de estatina relacionados descritos en la
Patente Estadounidense No. 5,753,675, análogos de
10 pirazole de derivados de mevalonolactona como se
describe en la Patente Estadounidense No. 4,613,610,
análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como
se describe en la solicitud de PCT WO 86/03488, 6-[2-
(substituido-pirrol-1-ilo)-alquilo]piran-2-onas y
15 derivados de las mismas como se describe en la Patente
Estadounidense No. 4,647,576, Searle's SC-45355 (un
derivado de ácido 3-pentandioico substituido)
dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona
como se describe en la Solicitud de PCT WO 86/07054,
20 derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-
fosfónico como se describe en la Patente Francesa No.
2,596,393, 2,3-pirrol disubstituido, furano y derivados
de tiofeno como se describe en la Solicitud de Patente
Europea No. 0221025, análogos de naftilo de
25 mevalonolactona como se describe en la Patente

354

Estadounidense No. 4,686,237, octahidronaftalenos tal como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,499,289, ceto análogos de mevinolina (lovastatina) como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0,142,146 A2, y derivados de piridina y quinolina descritas en la Patente Estadounidense No. 5,506,219 y 5,691,322.

Además, los compuestos del ácido fosfinico empleados en la inhibición de la reductasa HMG CoA adecuados para usarse aquí, se describen en GB 2205837.

Los inhibidores de la sintetasa de escualeno adecuados para usarse aquí incluyen, pero no están limitados a sulfonatos de α -fosfono descritos en la Patente Estadounidense No. 5,712,396 aquellos descritos por Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No.10, pp 1869-1871, incluyendo isoprenoides(fosfinilmetilo)fosfonatos así como también otros inhibidores de la sintetasa escualeno conocidos, por ejemplo como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la sintetasa de escualeno adecuados para usarse aquí incluyen el pirofosfato de terpenoide descrito por P. Ortiz de

35

Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo de difosfato de farnesilo A y el análogo de pirofosfatos de presqualeno (PSQ-PP) como se describen por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos reportados por McClard, R.W. et al, 1987, 109, 5544 y ciclopropanos reportados por Capson, T.L., PhD dissertation, Junio, 1987, Dept. Med. Chem. U de Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16,17, 40-43, Summary 48-51.

10 Otros agentes hipolipidémicos adecuados para usarse aquí incluyen, pero no están limitados a, derivados de ácido fibríco, tal como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrate y similares, probucol, y compuestos
15 relacionados como se describe en la Patente Estadounidense No.3,674,836, probucol y gemfibrozilo siendo preferidos, los secuentrantes de ácido de hiel tal como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), así también como
20 lipostabilo (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfos-forilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814
25 (Derivado de azuleno), melinamina (Sumitomo), Sandoz

353
356

58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disubstituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialimetilamina) tal como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,759,923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e iononas tal como se describen en la Patente Estadounidense No. 4,027,009, y otros agentes conocidos que disminuyen el colesterol de suero.

Los otros agentes hipolipidémicos pueden ser un inhibidor ACAT tal como se describe en, Drugs of the Future 24,9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic machanisms

25

- for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Roffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98,
- 5 Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6.
- 10 The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced
- 15 hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o Ts-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un sobre regulador de la actividad del receptor LD2 tal como

20 MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de absorción de colesterol preferiblemente de Schering-Plough SCH48461, así como también,

25 aquellos descritos en Atherosclerosis 115, 45-63

358

(1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

El agente hipolipidemico puede ser un inhibidor co-transportador del ácido Na^+ /bilis ileal, tal como se describe en Drogas del Futuro, 5 24,425-430 (1999).

Los agentes hipolipidemicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina y ZD-4522.

Las Patentes Estadounidenses mencionadas 10 anteriormente están incorporadas aquí por referencia. Las cantidades y dosificaciones empleadas serán como se indica en la Referencia de Gabinete del Especialista y/o en las patentes expuestas anteriormente.

15 Los compuestos de la fórmula I de la invención, será empleados en una proporción de peso al agente hipolipidemico (presentadas), dentro del rango de aproximadamente 500:1 hasta aproximadamente 1:500, preferiblemente desde aproximadamente 100:0 hasta 20 aproximadamente 1:100.

La dosis administrada debe ser cuidadosamente ajustadas de acuerdo a la edad, peso y condición de el paciente, también como a la ruta de administración, forma y régimen de dosificación, y a 25 los resultados deseados.

359

Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como se describe en varias patentes y solicitudes descritas anteriormente.

5 Las dosificaciones y formulaciones para el otro agente hipolipidémico a ser empleado, cuando es aplicable, se expondrá en la edición más reciente de la Physician's Desk Reference.

Para administración oral, un resultado
10 satisfactorio puede ser obtenido empleando el inhibidor MTP, en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 500 mg y preferiblemente desde aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces
15 por día.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como las tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor MTP en una cantidad desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente
20 desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 400 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces por día.

Para la administración oral, un resultado
25 satisfactorio puede obtenerse empleando un inhibidor

360

de la reductasa HMG CoA, por ejemplo pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas como se indica en la Physician's Desk
5 Reference, tal como en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2000 mg y preferiblemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 200 mg.

El inhibidor sintetasa de escualeno puede
10 ser empleado en dosificaciones en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2000 mg y preferiblemente desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 200 mg.

Una forma de dosificación oral preferida,
15 tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de la reductasa HMG CoA, en una cantidad de aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 80 mg y más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta
20 aproximadamente 40 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de la sintetasa de escualeno en una cantidad de aproximadamente 10 hasta 500 mg, preferiblemente
25 desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 200

361

mg.

El otro agente hipolipidemico puede también ser un inhibidor de la lipoxigenasa incluyendo un inhibidor de la 15-lipoxigenasa (15-LO), tal como los derivados de benzimidazol, como se describe en WO 97/12615, los inhibidores 15-LO como se describen en WO 97/12613, isotiazolonas como se describen en WO 96/38144 e inhibidores 15-LO como se describen por Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxigenasa inhibidor lacking significant antioxidant properties, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, and Cornicelli et al, "15-Lipoxigenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Desing, 1999, 5, 11-20.

Los compuestos de la fórmula I y el agente hipolipidemico pueden ser empleados juntos, en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separada tomadas al mismo tiempo.

Las composiciones descritas anteriormente pueden ser administradas en las formas de dosificación como se describieron anteriormente en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser administrada recomendable iniciar un

364
262

paciente con una combinación de dosis bajas y trabajar gradualmente hasta una combinación de dosis altas.

El agente hipolipidemico preferido es
5 pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina.

El otro tipo de agente terapéutico, el cual puede ser opcionalmente empleado con el inhibidor SGLT2 de la fórmula I, puede ser 1, 2, 3 o más de un
10 agente anti-obesidad que incluye un agonista adrenergico beta 3, un inhibidor lipasa, un inhibidor de recaptación de la serotonina (y dopamina), un fármaco beta receptor de la tiroides y/o un agente anoréxico.

El agonista adrenergico beta 3 el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I, puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer) u otro agonista beta 3 conocido como se
15 describe en las Solicitudes de Patentes Estadounidense Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064, con AJ9677, L750,355 y CP331648 siendo preferidas.

El inhibidor de lipasa el cual puede ser
25 opcionalmente empleado en combinación con un

363

compuesto de fórmula I puede ser orliestat o ATL-962 (Alisima), con orliestat preferido.

El inhibidor de recaptación de la serotonina (y dopamina) el cual puede ser
5 opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axoquina (Regeneron), con sibutramina y topiramato siendo preferidos.

10 El compuesto beta receptor de la tiroides, el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I, puede ser un ligando receptor de la tiroides, como se describe en WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) y
15 GB98/284425 (KaroBio), se prefiere con los compuesto de las solicitudes de KaroBio.

El agente anoréxico el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I, puede ser dexamfetamina,
20 fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, se prefiere con dexamfetamina.

Los varios agentes anti-obesidad descritos anteriormente pueden ser empleados en la misma forma de dosificación con el compuesto de fórmula I o en
25 diferentes formas de dosificación, en dosificaciones

368
364

y regímenes conocidos de manera general en la técnica o en el PDR.

Para llevar a cabo el método de la invención, una composición farmacéutica será
5 empleada que contiene los compuestos de la estructura I, con o sin otro agente anti-diabético y/o un agente antihiperlipidémico, u otro tipo de agente terapéutico, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica
10 podrá ser formulada empleando un vehículo sólido o líquido convencional, o diluyentes y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado. Los compuestos podrán ser administrados a especies de mamíferos que incluye
15 humanos, monos, perros, etc. por una ruta oral, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, granulados o polvos o podrán ser administrados por una ruta parenteral en la forma de preparaciones inyectables o podrán administrarse intranasalmente o en parches
20 transdérmicos. Las dosis para adultos son preferiblemente entre 10 y 2,000 mg por día, los cuales podrán ser administrados en una sola dosis o en forma de dosis individual de 1-4 veces por día.

Una preparación típica inyectable se
25 produce por la colocación asépticamente de 250 mg de

365

compuestos de la estructura I, en un frasco, congelados, secados y sellados asépticamente. Para el uso, los contenidos del frasco son mezclados con 2 mL de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

La actividad del inhibidor SGLT2 de los compuestos de la invención es determinada por el uso de un sistema de ensayo como el mostrado a continuación.

10

Ensayo para la Actividad de SGLT2

Se clonó la secuencia ARNm para el SGLT2 humano (GenBank #M95549) por transcripción inversa y se amplificó a partir del ARNm del riñón humano, usando técnicas de biología molecular estándar. La secuencia de ADNc se transfectó establemente en células CHO y se ensayaron los clones esencialmente por su actividad SGLT2, como se describe en Ryan et al. (1994). La evaluación de la inhibición de la actividad SGLT2 en una línea celular clonamente seleccionada, se realizó esencialmente como se describe en Ryan et al., con las siguientes modificaciones. Las células se hicieron crecer en

Handwritten initials and number 266.

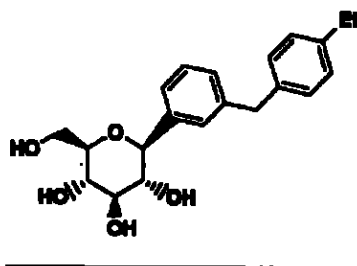
placas de 96 pozos por 2-4 días a 75,000 o 30,000 células por pozo en una mezcla de nutriente F-12 (Ham's F-12), 10 % de suero de bovino fetal, 300 ug/ml de Geneticiⁿa y estreptomⁱcina. A confluencia, las células se lavaron dos veces con 10 mM Hepes/tris, pH 7.4, 137 mM de N-metil-D-glucamina, 5.4 mM de KCl, 2.8 mM de CaCl₂, 1.2 mM de MgSO₄. Las células fueron incubadas con 10 μ M [¹⁴C]AMG y 10 μ M del inhibidor (DMSO final = 0.5%) en 10 mM Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM de NaCl, 5.4 mM de KCl, 2.8 mM de CaCl₂, 1.2 mM de MgSO₄ a 37°C por 1.5 horas. Los ensayos de incorporación fueron enfriados rápidamente con hielo 1X PBS que contenía 0.5 mM de florizina y las células fueron entonces sometidas a lisis con 0.1% de NaOH. Después de la adición del fluido de escintilación MicroScint, las células se dejaron sacudir por 1 hora y después se cuantificaron [¹⁴C]AMG en un contador de escintilación TopCount. Los controles se realizaron con y sin NaCl. Para la determinación de los valores EC₅₀, 10 concentraciones del inhibidor se usaron durante 2 intervalos largos en el rango de respuesta apropiada y las laminillas por triplicado se promediaron en conjunto.

367

Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zanger RA y Torok-Storb B. 1994. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney (por sus siglas en inglés, una línea de células epiteliales del tubulo proximal inmortalizadas, del riñón normal de humano adulto). *Kidney International* 45: 48-57.

Los siguientes Ejemplos realizados representan modalidades preferentes de la presente invención. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados a menos que se indique de otro modo.

15

Ejemplo 1

1570
268

cual se añadió 100 mL de Et₂O seco seguido por la
adición durante 1 hora de p-bromoetilbenceno (22 g,
0.119 mol) en 20 mL de Et₂O. (En el hecho de que la
reacción no se inició, se añadió 0.5 mL de 1,2-
5 dibromoetano). Después de la agitación durante la
noche, se añadió lentamente m-bromobenzaldehído (11
g, 0.06 mol) en 20 mL de Et₂O. La solución ligera
resultante se monitoreo por HPLC durante 4-6 horas
para determinar cuando se completa. La reacción,
10 después se enfrió rápidamente con NH₄Cl acuoso
saturado, se extrajo con EtOAc 3x. Las capas
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron usando un
evaporador rotatorio. El aceite amarillo resultante
15 se cromatografio en gel de sílice usando 5% de
EtOAc/hexano para eluir impurezas no polares y 7-9%
de EtOAc/hexano para eluir 12.4 g (71%) de 3-bromo-
4'-etilbencidrol como un aceite amarillo ligero.

20 B. 3-bromo-4'-etilbencidrol

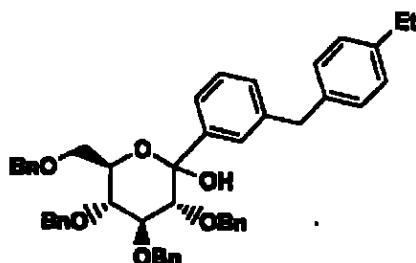
A una solución agitada a -30°C de la parte
A 3-bromo-4'-etilbencidrol (12.4 g, 0.0426 mol) en
120 mL de MeCN, se le agregó BF₃•Et₂O (6.04 g, 0.0426
mol) seguido por Et₃SiH (9.9 g, 0.852 mol). La
25 reacción obscura después de la agitación por 1 hora

4K
369

a -30°C , se calentó lentamente a -5° . Cuando se completo por tlc, la reacción se enfrió rápidamente por adición de K_2CO_3 acuoso saturado. Después de la adición de 100 mL de H_2O , la mezcla se extrajo con 5 Et_2O 3x. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración usando un evaporador rotatorio, el 3-bromo-4'-etilidifenil-metano (11.17 g, 95%) se obtuvo como un aceite amarillo ligero que se usó sin 10 purificación adicional.

C.

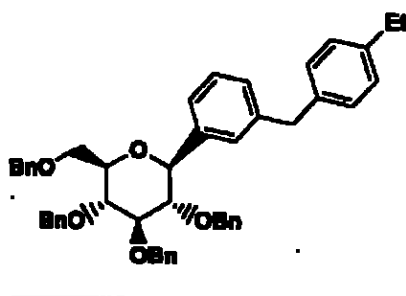
15



20 A una solución agitada a -78° de la parte B 3-bromo-4'-etilidifenilmetano (10.9 g, 0.04 mol) en 100 mL de THF seco bajo Argón, se agrego 25.7 mL de 1.7 M t-BuLi en hexano durante 20 minutos. Después de 1 hora se agrego durante 15 minutos 2,3,4,6- 25 tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (23.5 g, 0.0437 mol)

10 adicional.

15



A una solución agitada a -30° de la parte C
20 lactol (29.1 g, 0.04 mol) en 100 mL de MeCN se
agrego $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5.62 g, 0.04 mol) seguido por Et_3SiH
(9.21 g, 0.08 mol). Después de 2 horas, cuando el
tlc mostró la reacción completa, se añadió K_2CO_3
acuoso saturado y la suspensión se agitó por 1 hora
25 a 20° antes de la dilución con H_2O y Et_2O . Las capas

371

orgánicas combinadas de 3 extracciones de Et₂O se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron usando un evaporador rotatorio para un rendimiento de 28.3 g de un jarabe amarillo ligero.

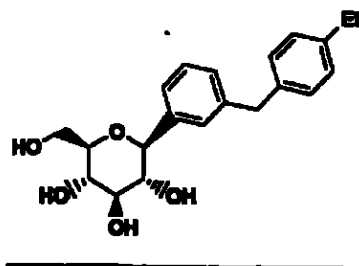
5 Se cromatografió en gel de sílice con 5% de EtAOc/hexano para eluir impurezas no polares seguido lentamente por el anómero beta deseado y después el anómero alfa. Las fracciones enriquecidas en el anómero beta podrán ser además purificados ya sea

10 por tratamiento con hexano o por recristalización de EtOH para proporciopar 6 g del C-glucosido beta de tetra-O-bencilo del titulo deseado. (Nota: cuando Et₃SiH es el agente reductor, una mezcla del anómero beta/alfa 5:1 se obtiene mientras que cuando iPr₃SiH

15 es substituido, se obtiene una mezcla 30:1.)

E.

20



Una solución de la parte D C-glucosido

25 tetra-O-bencilo (2.4 g, 3.35 mol) en EtOAc (100 mL),

372

que contiene 10 % de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.35 g) se agitó durante la noche bajo 1 atmósfera de H_2O . Después del HPLC la reacción se completó, el catalizador se filtro y el solvente se removió usando un evaporador 5 rotatorio para obtener 1.1 g del beta C-glucosido deseado (92%) como un sólido cristalino blanco.

Tiempo de retención de HPLC: 7.04 minutos, 100 % puro, columna YMC S5 C-18 4.6x50, 2.5 minutos, 10 detección a 220 nM; 8 minutos gradiente 0-100% B mantenido 5 minutos a 100% B. Solvente A: 10% $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.2 % H_3PO_4 . Solvente B: 90 % $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.2 % H_3PO_4 .

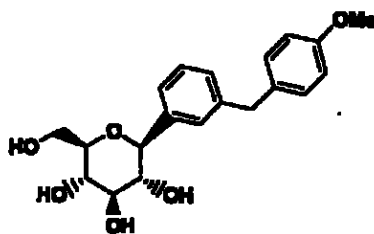
15 ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, $J = 4.95$ Hz), 7.1-7.0 (m, 5H), 4.08 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 3.91 (s, 2H), 3.9 (dd, 1H, $J = 2.2, 11$ Hz), 3.68 (dd, 1H, $J = 5.5, 11.5$ Hz), 3.5-3.35 (m, 4H), 2.57 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz).

20

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 143, 142.8, 141, 140, 129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 128.8, 126.7, 83.8, 82.3, 79.9, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 29.4, 16.2.

25 Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ LC-MS $[\text{M}+\text{NH}_4]$ 376

373

Ejemplo 2A. 3-bromo-4'-metoxibenzhidrol

10

A una solución agitada a -78° de *m*-dibromobenceno (70.9 g, 0.3 mol) en 200 mL de THF seco bajo Ar, se agregó 117 mL de 2.56 M *n*-BuLi (0.3 mol) en hexano durante 10 minutos. Después de 30 minutos, se agregó *p*-metoxibenzaldehído (27.2 g, 0.02 mol) en 50 mL de THF durante 20 minutos. La solución se agitó por 1 hora a -78° (se completó por tlc) antes de enfriarse rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado. Después del calentamiento a 20° , la reacción se diluyó en 2 partes con EtOAc antes de ser lavada con H_2O seguido por salmuera. Después se seco sobre Na_2SO_4 y se concentró usando un evaporador rotatorio, se obtuvieron 103 g de 3-bromo-4'-metoxibencidrol como un aceite amarillo, que se realizó más adelante sin purificación adicional.

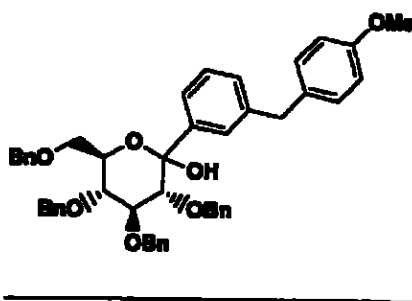
374

B. 3-bromo-4'-metoxidifenilmetano

A una solución agitada a -40° de la parte
cruda A 3-bromo-4'-metoxibencidrol (103 g, 0.2 mol)
en 300 mL de MeCN se agrego Et_3SiH (64 mL, 0.4 mol)
5 seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (27.7 g, 0.2 mol). Cuando se
completó por tlc, la reacción se enfrió rápidamente
por la adición de K_2CO_3 acuoso saturado (25 mL).
Después de la adición de 100 mL de H_2O , la mezcla se
extrajo con EtOAc 3x. Las capas orgánicas combinadas
10 se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 .
Después se concentraron usando un evaporador
rotatorio, el título crudo 3-bromo-4'-
metoxidifenilmetano (92 g) se cromatografio en gel
de sílice usando 9 % de EtOAc/hexano para eluir 17 g
15 de un producto limpio seguido por fracciones menos
puras.

C.

20



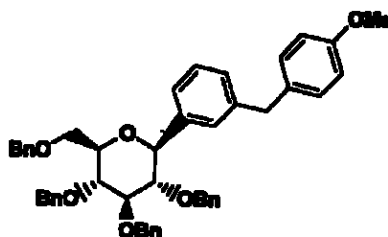
25

3x5

A una solución agitada a -78° de la parte B 3-bromo-4'-metoxidifenilmetano (9.6 g, 0.035 mol) en 50 ml de THF seco bajo Ar, se agregaron 14 mL de 2.5 M de *n*-BuLi en hexano durante 5 minutos. Después de 5 30 minutos de agitación, se añadió 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (12.5 g, 0.023 mol) en 20 mL de THF durante 10 minutos. La solución se agitó por i hora a -78° después de lo cual el análisis tlc indicó que la reacción se completó. Después de 10 enfriarse rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado (25 mL) y calentamiento a 20° , la reacción se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavo con H_2O seguido por salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4 y concentración usando un evaporador 15 rotatorio, el lactol del título deseado se cromatografio en gel de sílice usando 12.5 % de EtOAc/hexano para eluir 8.1 g de >90% de lactol seguido por 9.7 g de pureza >80%.

20

D.



25

20

Las dos fracciones anteriores del compuesto
25 de la parte D fueron hidrogenadas separadamente

374
378

sobre 10% de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2% por peso) durante toda la noche a 1 atmósfera de H_2 en EtOAc (12.5 mL/ g del compuesto de la parte D). Después de la filtración y remoción del solvente, el producto de la
5 hidrogenólisis de las fracciones mixtas se purificó por HPLC preparativo, usando una columna de fase inversa YMC S10. El material combinado proporcionó 1.85 g del anómero β puro como un sólido blanco.

10 Tiempo de retención HPLC: 6.04 minutos, columna Zorbax C-18 4.6x75 mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nm; gradiente 8 minutos 0-100% B mantener 3 minutos a 100% B. Solvente A: 10% MeOH/ H_2O + 0.2% de H_3PO_4 . Solvente B: 90% MeOH/ H_2O +
15 0.2% H_3PO_4 .

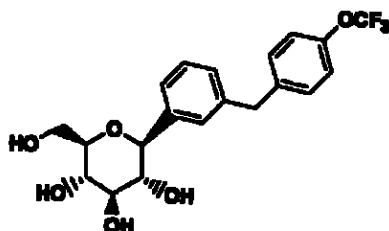
^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, $J = 3\text{Hz}$), 7.09 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 4.08 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 3.88 (s, 2H), 3.75 (d, 1H, $J =$
20 12 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H, $J = 12, 3\text{ Hz}$), 3.4 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 158.6, 142.1, 140.2, 133.8, 130.0, 128.7, 128.6, 128.3, 125.8, 82.9,
25 81.3, 79.0, 75.5, 71.1, 62.5, 55.1, 41.1.

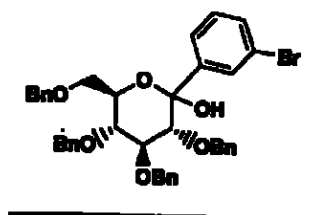
379

Análisis calculado para $C_{26}H_{24}O_6$ LC-MS (M-H) 359Ejemplo 3

5



10 A.



15

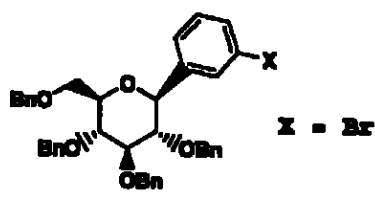
A una solución agitada a -78° de m-dibromobenceno (12.6 g, 53 mol) en 50 mL de THF seco bajo Ar, se añadió 20 mL de 2.56 M de n-BuLi (51 mmol) en hexano durante 10 minutos. Después de 40 minutos, se añadió 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (12 g, 22 mol) en 30 mL de THF durante 15 minutos. La solución se agitó por 1 hora a -78° (completa por tlc) previó al enfriamiento rápido con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL). Después del calentamiento a 20° , la reacción se diluyo en 2

390

partes con EtOAc previó al lavado con H₂O seguido por salmuera. Después del secado sobre Na₂SO₄ y la concentración usando un evaporador rotatorio, se obtuvo 20 g de lactol del título crudo como un aceite, este se realizó más adelante sin purificación adicional.

B.

10



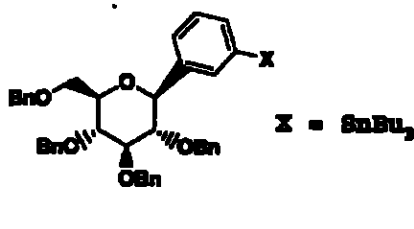
A una solución agitada a -45° de la parte
15 cruda A lactol (20 g, 0.2 mol) en 60 mL de MeCN, se
agrego Et₃SiH (7.8 mL, 45 mmol) seguido por la
adición lenta durante 20 minutos de BF₃•Et₂O (4.2 mL,
22 mmol). Cuando se completó por tlc después de una
hora, la reacción se enfrió rápidamente por adición
20 de K₂CO₃ acuoso saturado (25 mL) y la mezcla se
extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas
se lavaron con salmuera. Se secaron sobre Na₂SO₄ y se
concentraron usando un evaporador rotatorio. El
aceite resultante se trituló con 50 mL de hexano con
25 lo cual, el sólido precipitó después de permanecer

301

por 1 hora. Este material se colecto por filtración, se lavo con hexano frió dos veces y se secó con aire para proporiconar 8.9 g del β -m-bromofenil-C-glucosido del titulo deseado.

5

C.

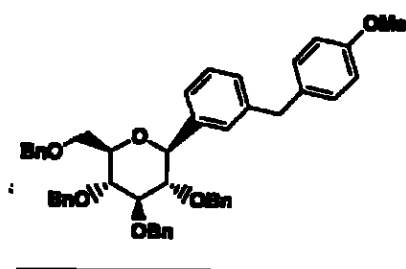


10

A una solución de la parte B C-glucosido β -m-bromofenilo (1.36 g, 2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (70 mg, 0.06 mmol) y hexabutildiestanano (2.724 g, 6 mmol) en 15 tolueno seco (10 mL), se calentó con agitación bajo Ar a 80° por 15 horas. Después de la remoción del tolueno usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografrió en gel de sílice usando 12:1 de EtOAc/hexano para eluir la estanona de arilo del 20 titulo deseado (761 mg), más fracciones mezcladas, las cuales después de una segunda columna proporcionaron 92 g adicionales de estanona del titulo limpia, para un rendimiento total de 48%, seguido por 230 mg de β -m-bromofenil-C-glucosido de 25 la parte B del iniciador recuperado.

287
302

D.

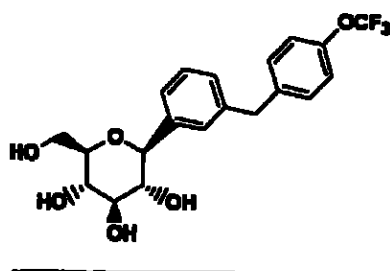


5

Una mezcla de estanona de la parte E (2.66 g, 3 mmol), cloruro de *p*-trifluorometoxibencilo (1.04 g, 6 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0.09 mmol) se sometió a reflujo bajo Ar en THF (1 ml) por 15 horas. Después de la remoción del THF con un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 10:1 de hexano/EtOAc para eluir 1.3 g del éter tetrabencílico del título deseado.

15

E.



20

La conversión al glucosido libre final se llevó a cabo por agitación 295 mg de éter

tetrabencílico de la parte D con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (15 mg) en EtOAc (3 mL) bajo 1 atmósfera de H_2 por 15 horas. El producto del título (104 mg) se aisló después por filtración, HPLC preparativo, y se removió del
5 solvente.

Tiempo de retención HPLC: 7.21 minutos, Columna Zorbax C-18 4.6x75 mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nM; gradiente 8 minutos 0-100% B
10 mantenido 3 minutos a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/ H_2O + 0.2% de H_3PO_4 . Solvente B: 90% de MeOH/ H_2O + 0.2 H_3PO_4 .

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.3 (m, 5H), 7.15 (m, 3H),
15 4.10 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.99 (s, 2H), 3.9 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3.7 (dd, 1H, $J = 12, 3$ Hz), 3.4 (m, 4H).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_6$ LC-MS (M-H) 413

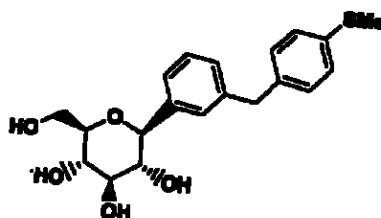
20

25

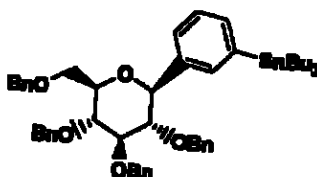
304

Ejemplo 4

5



10



Una mezcla del ejemplo 3 β -*m*-bromofenil-C-glucosido de la Parte B (3.0 g, 4.41 mmol) y

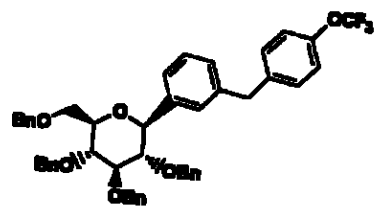
15 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (153 mg, 0.13 mmol) y hexabutildiestanano (6.0 g, 13.2 mmol) en tolueno seco (5 mL) se calentó con agitación bajo Ar, a 88° por 3 horas después de lo cual el análisis tlc indicó que la reacción se completó en 90%. La reacción de terminó después

20 de un total de 5 horas. Después de la remoción de tolueno usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 1:8 de EtOAc/hexano para eluir los 2.95 g de estanano de arilo deseado.

25

306

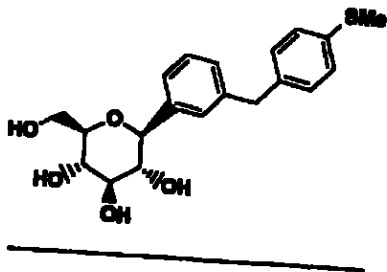
B.



5

Una mezcla de estanano de la parte A (2.66 g, 3 mmol), cloruro de *p*-metiltiobencilo (1.04 mg, 6.0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0.09 mmol) se sometió a reflujo bajo Ar en THF (5 mL) por 15 horas. Después de la remoción de THF con un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 6:1 de hexano/EtOAc para eluir 1.2 g del éter de tetra-O-bencilo del título deseado seguido por 600 mg de tetra-O-bencileter del título que contiene Ph_3P .

C.



20

25

386

Se añadió 1 M de $\text{BCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL, 8 mmol) durante 5 minutos a una solución agitada a -78° de éter tetrabencílico de la parte B (295 mg, 0.4 mmol), bajo Ar en CH_2Cl_2 (0.25 mL). Después de 30 minutos, cuando el análisis tlc indicó que la reacción se completó, se agregaron 30 mL de 2:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PhMe}$ seguido por 2 mL de MeOH. El volumen se redujo por a la mitad usando un evaporador rotatorio y se agregó 10 mL de MeOH. Después se repitió este procedimiento 3x, todos los volátiles fueron removidos bajo vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando 5% de MeOH/ CH_2Cl_2 para eluir 143 mg del glucosido deseado en 90% de pureza. Este material se purificó a demás por HPLC preparativo de fase inversa para proporcionar 104 mg del glucosido deseado final.

Tiempo de retención HPLC: 6.69 minutos, columna Zorbax C-18 4.6x75 mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nm; gradiente 6 minutos 0-100% mantenido 3 minutos a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/ H_2O + 0.2 % de H_3PO_4 . Solvente B: 90% de MeOH/ H_2O + 0.2 % H_3PO_4 .

387

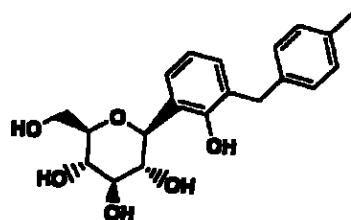
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, $J = 2$ Hz), 7.15 (m, 5H), 4.09 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.92 (s, 2H), 3.86 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3.68 (dd, 1H, $J = 12, 3$ Hz), 3.4 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

5

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$ LC-MS (M-H) 375

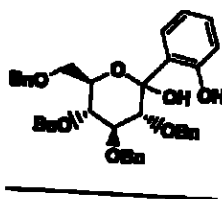
Ejemplo 5

10



A.

15



20

A una suspensión agitada de 60% de NaH (180 mg, 4.5 mmol) en THF (7 ml) bajo Ar, se añadió 2-bromofenol (350 μL , 3 mmol). Después de la agitación por 15 minutos, la reacción se enfrió a -78° y 1.4 M de t-BuLi/hexano (2.36 mL, 3.3 mmol) se añadió en forma de gotas. Después de 10 minutos, la solución

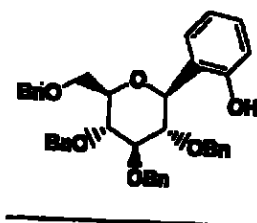
25

308

se transfirió vía una cánula a una solución agitada a -78° de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (1.62 g, 3.0 mmol) en THF (5 mL). La reacción se enfrió rápidamente durante 15 minutos por adición 5 lenta de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ saturado y entonces se dejó calentar a 20° después de lo cual se agregó 200 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía en gel de sílice con 3:1 de 10 hexano/EtOAc proporcionó 390 mg del lactol del título deseado.

B.

15



A una mezcla agitada 3:1 de MeCN/ CH_2Cl_2 (4 20 mL) que contiene lactol de la parte A (390 mg, 0.62 mmol) a -30° , se agregó Et_3SiH (197 μl , 1.23 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (78 μL , 0.62 mmol). Después de 1 hora la reacción se enfrió rápidamente por adición de 1 mL de K_2CO_3 saturado, se calentó a 20° y se diluyó con 25 100 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó

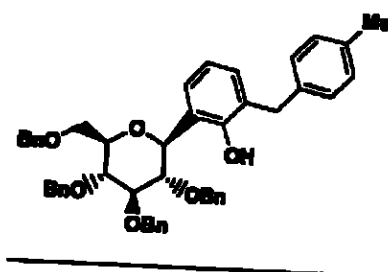
309

sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se cromatografió en gel de sílice con 3:1 de hexano/EtOAc proporcionando 269 mg de C-glucosido fenólico del título deseado.

5

C.

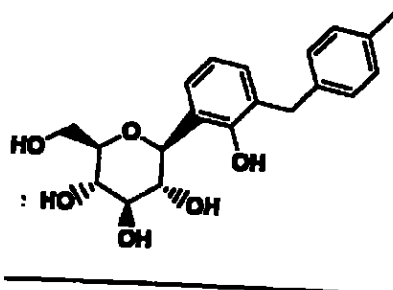
10



A una solución de PhMe (1.1 mL) de fenol de la parte B (139 mg, 0.22 mmol) bajo Ar, se agregó 60% de NaH (11 mg, 0.27 mmol). Después de 10 minutos, el bromuro de 4-metilbencilo (46 mg, 0.25 mmol) se agregó como un sólido a la solución azul, la cual entonces se calentó a 80° por 3.5 horas hasta completarse por el análisis tlc. Después del enfriamiento seguido por la adición de NH₄Cl acuoso, la reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se cromatografió en gel de sílice con 5:1 de hexano/EtOAc proporcionando 71 mg del tetra-O-bencilglucosido del título deseado.

390

D.



5

La hidrogenólisis subsecuente del tetra-O-bencilglucosido de la parte C sobre Pd/C en MeOH bajo 1 atmósfera de H₂, proporcionó el producto del titulo final el cual se purificó por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa C18, un gradiente MeOH/H₂O 45-90% durante 10 minutos para eluir el β-C-glucosido deseado (2 mg).

15

Tiempo de retención HPLC: 6.754 minutos, 100% puro, YMC S3 ODS 4.6x50mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nm; gradiente 8 minutos 0-100% B mantenido 5 minutos a 100% B. Solvente A: 10 % de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄. Solvente B: 90% de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.15 (dd, 1H, J = 1.1, 7.7 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 1.2, 7.7 Hz), 6.77 (t, 1H, J

25

391

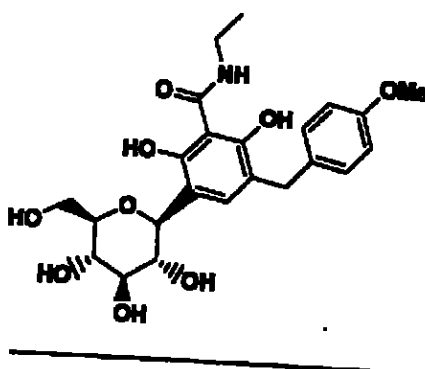
= 7.7 Hz), 4.44 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.87 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 4.9, 12.1), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).

5 Análisis calculado para $C_{20}H_{20}O_6$ LC-MS [M+H] 361, [M+Na] 383.

Ejemplo 6

10

15



A. N-etil-N-4-metoxibencil-2,6-dihidroxibenzamida

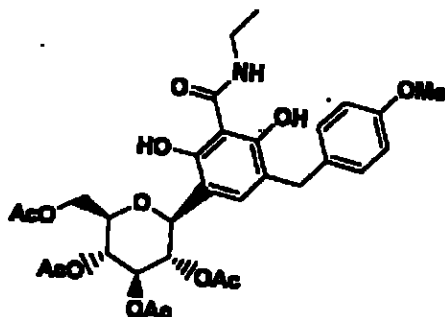
20 A una solución agitada de N-etil-4-metoxibencilamina (1.07 g, 6.49 mmol) en DMF (10 mL), se añadió ácido 2,6-dihidroxibenzoico (1.0 g, 6.49 mmol) seguido por HOAt (0.97 g, 7.14 mmol) y EDC (1.31 g, 6.81 mmol). Después de la agitación
25 durante la noche, la reacción se diluyó con EtOAc

392

previó a ser lavada 3x con H₂O. Las capas orgánicas combinadas fueron extraídas una vez con EtOAc. Las fracciones orgánicas fueron combinadas una vez con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ antes de ser concentradas usando un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando 75% de EtOAc/hexano como el eluyente. Las fracciones impuras prometedoras resultantes fueron purificadas adicionalmente por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo un total de 631 mg de la 2,6-dihidroxibenzamida de N-etil-N-4-metoxibencilo deseada.

B.

15



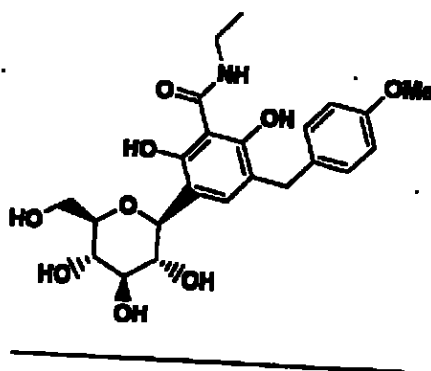
20

Una suspensión agitada de la amida de la parte A (630 mg, 2.09 mmol), CdCO₃ (939 mg, 5.44 mmol) en tolueno (30 mL), se sometió a reflujo por 1.5 horas usando una trampa Dean Stark previo a la

393

adición de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosopiranosilo (1.12 g, 2.72 mmol). Después de 15 horas de reflujo, no permaneció la amida inicial por el análisis tlc. La suspensión caliente se filtró a través de celite el cual se lavó con PhMe caliente y luego 3x con CHCl_3 caliente. Después de la remoción de los volátiles usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografio en gel de sílice. Una mezcla de O-glucosidos se eluyó con 1:1 de EtOAc/hexano previó al tetraacetato del C-glucosido del titulo deseado; se obtuvieron 172 mg del C-glucosido del titulo severamente contaminados.

C.



20

Se agito el éster impuro de la parte B en 6:1 de EtOH/ H_2O (1.4 mL) que contiene KOH (140 mg, 2.5 mmol) por 16 horas. La solución resultante se enfrió a 4° , se acidificó a pH 5 y luego se extrajo 2x con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se

344

lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 antes de la concentración usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativo con una columna de fase inversa YMC C_{18} usando un gradiente de MeOH/ H_2O de 45-90% durante 30 minutos para eluir el C-glucosido del título deseado (7.8 mg).

HPLC: 99.1%; Shimadzu LC-6^a, YMC S3 ODS (6.0 X 150 mm); relación de flujo de 1.5 mL/minuto; 10 detección a 220 nm; gradiente de elución 0-100% B sobre 30 minutos (A = 90% H_2O , 10 % de MeOH, 0.2% de H_3PO_4 y B = 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0.2% de H_3PO_4); tiempo de retención = 23.4 minutos.

15 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.4-3.5 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.74 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 4.36 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (1H, s)

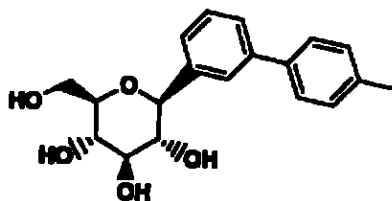
20 ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 14.9, 35.1, 35.1, 55.7, 62.5, 71.2, 75.8, 79.6, 80.3, 82.3, 104.8, 114.7, 117.1, 122.7, 130.7, 134.5, 134.6, 151, 159.3, 161, 171.9.

25 MS (ESI +/-): (M + H) + @ 464; (M - H) - @ 462

345

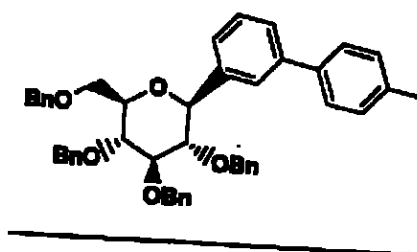
Ejemplo 7

5



A.

10

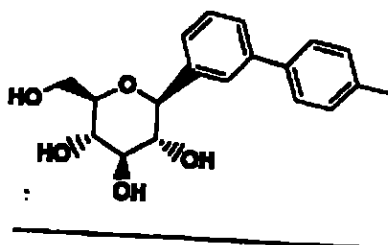


Una mezcla del ejemplo 3 de la parte B β -m-
15 bromofenil-C-glucósido (100 mg, 0.14 mmol), ácido *p*-
metilfenilborónico (59 mg, 0.43 mmol), Na_2CO_3 (46 mg,
0.43 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (153 mg, 0.13 mmol) en 3:1 de
PhMe/EtOH se agitó bajo Ar a 80° por 15 horas.
Después de la remoción de las volátiles usando un
20 evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en
gel de sílice. Se eluyó 10:1 de hexano/EtOAc del
glucosido del título deseado (90 mg) como un aceite
claro.

25

37
396

B.



5

A una solución de CH_2Cl_2 agitada a -78° (0.4 mL) de éter tetra-O-bencílico de la parte A (65 mg, 0.09 mmol) bajo Ar, se agregó 0.37 mL de un 1 M de BCl_3 en CH_2Cl_2 . Después de 1 hora, la reacción se enfrió rápidamente con 2 mL de MeOH y se dejó calentar a 20° . Después se ajustó el pH a ~ 7 con NaHCO_3 acuoso, la suspensión se extrajo 2x con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 y concentradas. El residuo resultante, después de la purificación por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa C18, proporcionó 6.6 mg del producto del título final. (Nota: el producto se destruyó parcialmente por el medio fuertemente ácido generado después del enfriamiento rápido de MeOH del BCl_3 .)

Tiempo de retención de HPLC: 6.353 minutos, 100% puro, Zorbax C-18 4.6x50 mm, 2.5 mL/minuto, detección a 220 nm; gradiente 8 minutos 0-100% B

397

mantenido 5 minutos a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄. Solvente B: 90% de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄.

5 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.65 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.39-3.37 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.20 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 3.89 (dd, 1H, J = 2.2, 11.9 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 5.7, 11.9 Hz), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

10

Análisis calculado para C₁₉H₂₂O₅ MS de baja resolución [M-H] 329

15

Ejemplos 8 a 53

Los ejemplos 8 a 43 de los compuestos expuestos en la siguiente tabla se prepararon empleando procedimientos de los Ejemplos 1 a 7 y los Esquemas de reacción 1 a 8 anteriores. Los compuestos de los Ejemplos 44 a 53 pueden ser preparados empleando los procedimientos de los Ejemplos 1 a 7 y los Esquemas de reacción 1 a 8. Se apreciará que los compuestos en donde A, el cual

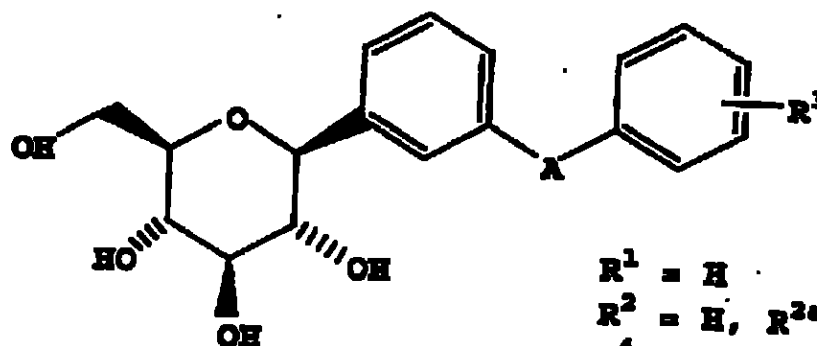
398

puede ligarse a la posición orto, meta o para del anillo arilo unido al glucosido, puede ser uno cualquiera de $(CH_2)_n$, O, NH o S, mientras R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 pueden ser cualquiera de los sustituyentes definidos anteriormente, pueden ser preparado empleando los procedimientos de los Ejemplos 1 a 7 y los Esquemas de reacción 1 a 8.

10

Tabla 1

15



20

25

400
399

Ejemplo	A	R ³	Metodo de ejemplo #	LC/MS o MS (M + H) ⁺
8	CH ₂	4-Me	1	345
9	CH ₂	4-OH	1	347
10	CH ₂	3-Me	2	345
11	CH ₂	H	3	331
12	CH ₂	3-OMe	3	361
13	CH ₂	4-CO ₂ Me	3	389
14	CH ₂	3,4-(OCH ₂ O)	3	375
15	CH ₂	4-CF ₃	3	399
16	CH ₂	4-NHAc	3	388
17	CH ₂	4-SO ₂ Me	3	409
18	CH ₂	4-Ph	3	407
19	CH ₂	4-NHSO ₂ Ph- 4'-Me	3	500
20	CH ₂	4-NHSO ₂ Me	3	424
21	CH ₂	4-CO ₂ H	3	375
22	CH ₂	4- Tetrazole	3	415
23	CH ₂	4-Tetrazol	3	399
24	CH ₂	4-OCH ₂ Ph- 4'-CN	1	462

404
400

5

10

15

20

25

25	CH ₃	4-OCHF ₃	1	397
26	CH ₃	4-iPr	3	373
27	CH ₃	2-iPr	3	373
28	CH ₃	4-OnPr	1	389
29	CH ₃	4-Tetrazol - 2'-Me	3	413
30	CH ₃	4-Tetrazol - 1'-Me	3	413
31	CH ₃	4-OPh	1	423
32	CH ₃	4-nPr	1	373
33	CH ₃	4-nBu	1	387
34	CH ₃	4-SO ₂ Et	1	423
35	CH ₃	4-SO ₂ nPr	1	437
36	CH ₃	4-SO ₂ Ph	3	471
37	Unido	H	7	317
38	Unido	3-Me	7	331
39	Unido	4-MeO	7	347
40	(CH ₂) ₂	H	1	343 (M-H)
41	(CH ₂) ₂	4-Me	1	357 (M-H)
42	Unido (enlace para)	H	7	317
43	CH ₃ (enlace orto)	H	1	331
44	(CH ₂) ₂	H	1	
45	(CH ₂) ₂	4-Me	1	

402
401

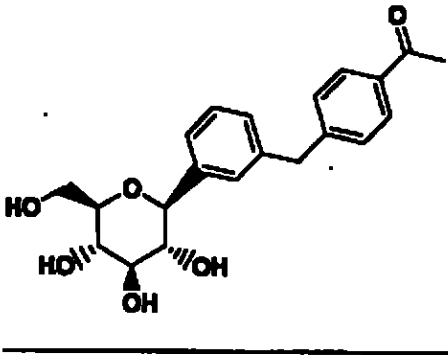
5

46	O	H	Esquema 6	
47	O	4-Me	Esquema 6	
48	O	4-Et	Esquema 6	
49	O	4-MeS	Esquema 6	
50	NH	H	Esquema 7	
51	NH	4-Me	Esquema 7	
52	S	H	Esquema 8	
53	S	4-Me	Esquema 8	

10

Ejemplo 54

15



20

A. p-clorometilacetofenona

A una solución agitada de cloruro de p-clorometilbenzoilo (390 mg, 2.06 mmol) en 8 mL de THF a -20° bajo Ar, se agregó tributilfosfina (406 mg, 2.29 mMol). La solución amarilla resultante se

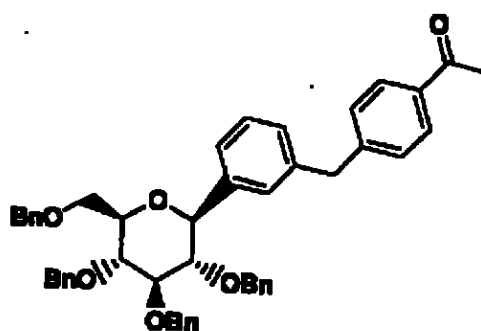
25

107
402

agitó después por 20 minutos a -20° - -15° , se
añadió 0.7 mL de 3 M bromuro de magnesio metilo en
éter (2.1 mmol), en una porción para generar una
solución roja la cual subsecuentemente se tornó
5 naranja durante un periodo de 10 minutos. La
reacción se enfrió rápidamente por adición de 1N de
HCl acuoso. Después se diluyó con H_2O , la mezcla se
extrajo 3x con EtOAc, se lavó con H_2O previo al
secado sobre Na_2SO_4 . El residuo obtenido después de
10 la remoción de los volátiles se cromatografió en gel
de sílice usando 5% de EtOAc/hexano para eluir 171
mh (50%) de *p*-clorometilacetofenona.

B.

15



20

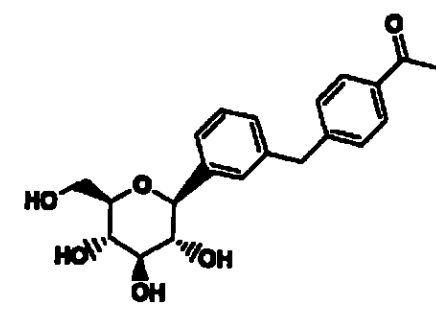
Una mezcla del estanano descrito en el
Ejemplo 3 parte C (300 mg, 0.33 mmol), *p*-
clorometilacetofenona (114 mg, 0.66 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$,
25 (20 mg, 0.09 mmol), óxido de trifenilfosfina (180

404
403

mg, 0.65 mmol), K_2CO_3 (75 mg, 0.55 mmol) se calentó a 70° bajo Ar en THF (0.3 ml) por 16 horas. Después de la remoción de THF con un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 5 20:1 a 10:1 de hexano/EtOAc para eluir el éter tetrabencílico deseado (170 mg, 70%).

C.

10



15 Una solución de éter tetrabencílico de la parte B (60 mg, 0.80 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) bajo Ar, se enfrió a -78° previó a la adición de 0.8 mL de 1 M de BCl_3 en CH_2Cl_2 . Después de la agitación por 1 hora a -78° , una segunda porción de 0.8 mL de 1 M 20 BCl_3 se agregó a la reacción agitada. Después de la segunda hora, se agregó 0.5 mL de PhMe seguido por adición gota a gota de 0.5 mL de MeOH. Los volátiles fueron removidos usando un evaporador rotatorio; el procedimiento se repitió después de la adición de 3 25 mL de 2:1 de la mezcla de CH_2Cl_2 /MeOH. El residuo

405
404

resultante se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con 5% de MeOH/EtOAc proporcionando 20 mg de producto final de tetraol en 67% de rendimiento.

5 ^1H -NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{-OD}$): δ 7.88 (d, 2h), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.85 (d, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.35-3.48 (m, 4H), 2.55 (s, 3H)

10 ^{13}C -NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{-OD}$): δ 200.3, 148.8, 141.4, 141.2, 136.3, 130.2, 129.7, 129.6, 129.3, 127.0, 83.6, 82.2, 79.8, 76.4, 71.9, 63.1, 42.7, 26.6

LRMS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$): 390.2,
15 Encontrado: 390.2

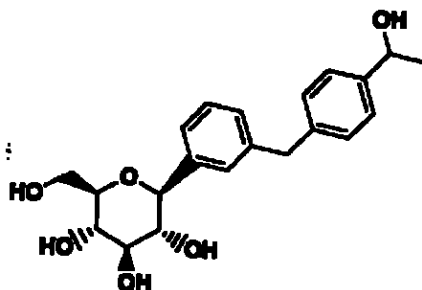
Balística LCMS YMC S5 ODS 4.6 X 50 mm, gradiente 4 minutos, 4 ml/minuto, mantenido 1 minuto, tiempo de retención = 2.35 minutos, MS encontrado 372 (M^+).

20

25

406
405Ejemplo 55

5



Una mezcla agitada del producto final del
10 Ejemplo 1 (15 mg, 0.04 mmol) en 5 mL de EtOH se
enfrió a -20° en la cual se agregó NaBH_4 (5 mg, 0.13
mmol). Después de 20 minutos se completo por
análisis tlc, la reacción se enfrió rápidamente con
unas cuantas gotas de NH_4Cl acuoso saturado. Después
15 de la remoción de los volátiles, el residuo se
cromatografió en gel sílice. Se eluyó con 5% de
MeOH/EtOAc proporcionando 10 mg del producto deseado
(67%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{-OD}$): δ 7.21-7.32 (m, 5H), 7.16
(d, 2H), 7.10-7.11 (m, 1H), 4.77 (q, 1H), 4.08 (d,
1H), 3.94 (s, 2H), 3.86 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H),
3.34-3.48 (m, 4H), 1.40 (d, 3H).

25

400

^{13}C -NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{-OD}$): δ 145.2, 142.5, 141.5, 140.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 126.7, 126.6, 83.7, 82.2, 79.8, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 25.5.

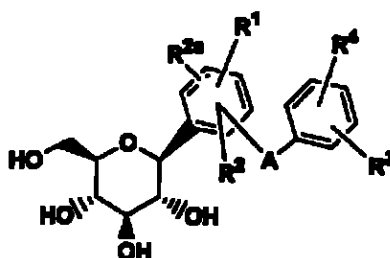
5 LRMS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$): 392.2,
Encontrado: 392.1.

Balística HPLC YMC S5 ODS 4.6 X 50 mm, gradiente 8 minutos, 2.5 ml/minutos, mantenido 3 minutos, tiempo
10 de retención = 5.20 minutos.

401

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo inferior, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos, deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a} , Oarilo, OCH_2 arilo, alquilo inferior, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $-CONR^{6e}R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ arilo, arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo, o un heterociclo de

cinco, seis o siete elementos, el cual puede
contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los
cuales son N, O, S, SO y/o SO₂, ó R³ y R⁴ junto con
los carbonos a los cuales están unidos forman un
5 carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete
elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4
heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S,
SO, y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, y R^{5h}
10 son independientemente alquilo inferior;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente
hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o
cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al
cual están unidos, forman un heterociclo de cinco,
15 seis o siete elementos deseados, los cuales pueden
contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales
son N, O, S, SO, y/o SO₂;

A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos
20 los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres
de profármacos del mismo; con la condición de que A
es (CH₂)_n en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al
menos, uno de R¹, R² y R^{2a} es OH o OR⁵, entonces, al
menos uno de R¹, R² y R^{2a} es CF₃, OCF₃, ó OCHF₂ y/o
25 al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, -OCHF₂,

417
409

-OCF₃, CH(OR^{5h})R^{6d}, CH(OH)R^{6c}, COR^{6b}, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo.

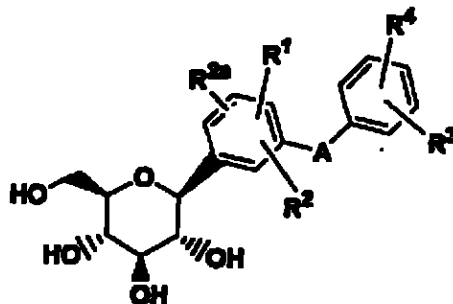
5

2. El compuesto como se define en la reivindicación 1, con la condición de que cuando A es (CH₂)_n, en donde n es 0, 1, 2, ó 3 ó A es 0, y al menos, uno de R¹, R², R^{2a}, R³, y R⁴ es OH o OR⁵, entonces al menos uno de R¹, R² y R^{2a} son CF₃, OCF₃, o OCHF₂ y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, OCHF₂, OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, CH(OR^{5h})R^{6d}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo.

15

3. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura

20



25

4. El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde A es $(CH_2)_n$.

5. El compuesto como se define en la reivindicación 3, en donde A es CH_2 ó O ó S.

6. El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde A es CH_2 ó O ó S;

R^1 , R^2 y R^{2a} se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo o $OCHF_2$ o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} son H y el otro es $OCHF_2$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente a partir de alquilo, alcoxi, CHF_2O , $R^{5a}S$, OH, $R^{5a}O$, CO_2R^{5b} , -3,4-(OCH_2O), $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$,

CF_3 , $R^{5c}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-NH-$, $R^{5f}SO_2$, arilo, aril SO_2NH , $R^{5d}SO_2NH$, COOH, tiadiazol, tetrazol, aril- CH_2O , CF_3O , ariloxi o H.

412
411

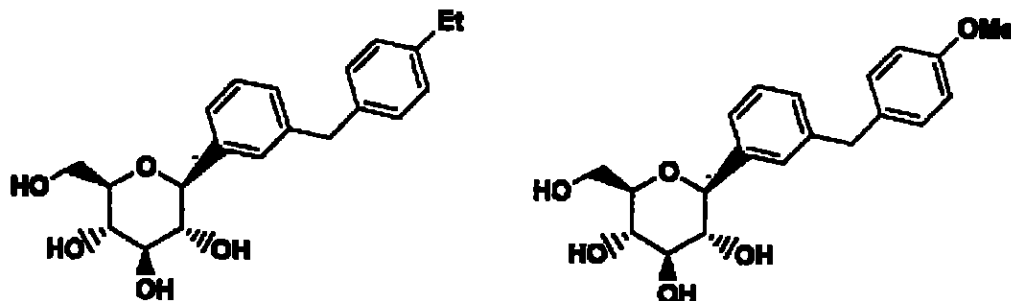
7. El compuesto se define en la reivindicación 6, en donde A es CH_2 , R^1 es hidrógeno o alquilo, R^2 y R^{2a} son cada uno H, R^3 es H, R^4 es alquilo, COR^{6b} , $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$, $-\text{CH}(\text{OR}^{5h})\text{R}^{6d}$, R^{5a}O , CHF_2O , CF_3O , o R^{5e}S .

8. El compuesto como se define en la reivindicación 3, en donde A es CH_2 , R^1 , R^2 y R^{2a} son cada uno H, y uno de R^3 y R^4 es alquilo, y otro es H.

9. El compuesto como se define en la reivindicación 3, en donde A es CH_2 , R^1 , R^2 y R^{2a} son cada uno H, R^3 es H y R^4 es $4\text{-C}_2\text{H}_5$.

10. El compuesto como se define en la reivindicación 3, tiene la estructura

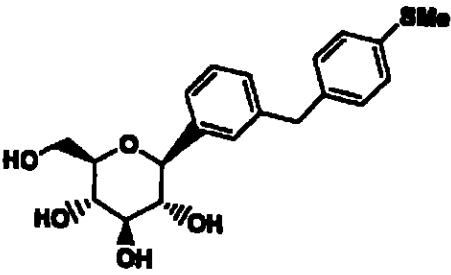
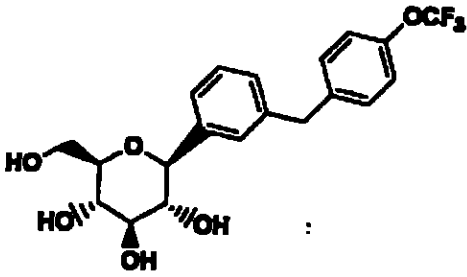
20



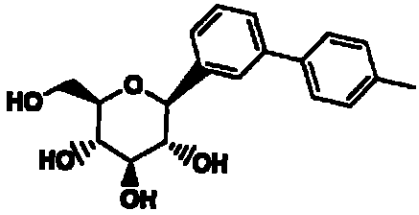
25

412

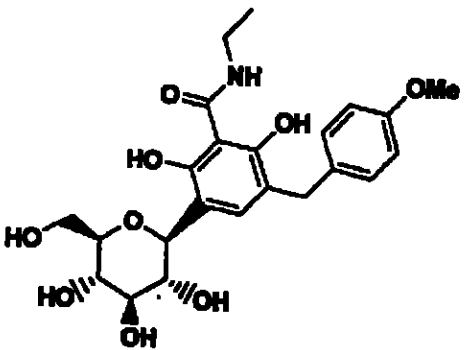
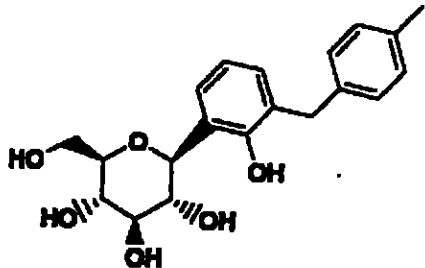
5



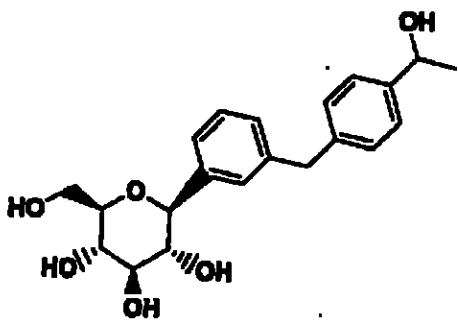
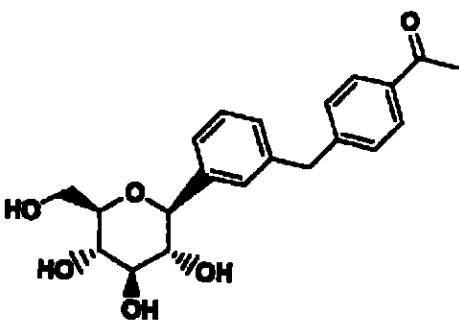
10



15



20

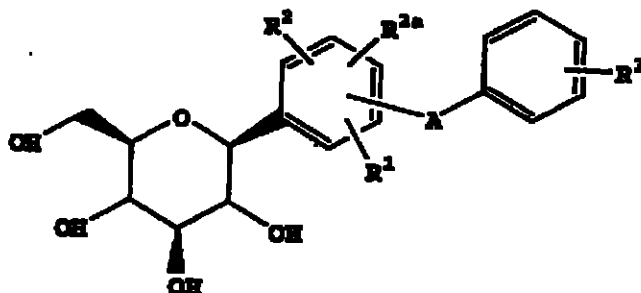


25

45
HB

11. El compuesto como se define en la reivindicación 1, que tiene la estructura expuesta siguiente:

5



10

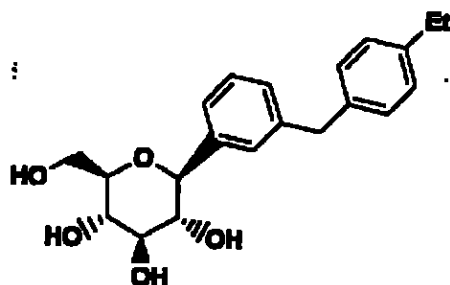
en donde A es CH₂ y meta para el glucosido, R¹, R² y R^{2a} son cada uno H, a menos que de indique de otro modo, R³ es como sigue: 4-Me, 4-OH, 3-Me, H, 3-OMe, 4-CO₂Me, 3,4-(OCH₂O), 4-CF₃, 4-NHAc, 4-SO₂Me, 4-Ph, 4-NHSO₂Ph-4'-Me, 4-NHSO₂Me, 4-CO₂H, 4-tiadiazol, 4-tetrazol, 4-OCH₂Ph-4'-CN, 4-OCF₃, 4-ⁱPr, 2-ⁱPr, 4-OⁿPr, 4-tetrazol-2'-Me, 4-tetrazol-1'-Me, 4-Oph, 4-ⁿPr, 4-ⁿBu, 4-SO₂Et, 4-SO₂ⁿPr, 4-SO₂Ph, H (A es un enlace), 3-Me (A es un enlace), 4-MeO (A es un enlace), H (A es (CH₂)₂), 4-Me (A es (CH₂)₂), H (A es orto CH₂), H (A es un enlace para).

25

414

12. El compuesto como se define en la reivindicación 1, que tiene la estructura

5



10

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 y un portador del mismo, farmacéuticamente aceptable.

15

14. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto inhibidor SGLT2 como se define en la reivindicación 1 y un agente antidiabético en lugar de un inhibidor SGLT2, un agente anti-obesidad y/o un agente que disminuye los lípidos.

25

417
415

15. La combinación farmacéutica como se define en la reivindicación 18, que comprende dicho compuesto del inhibidor SGLT2 y un agente antidiabético.

5

16. La combinación como se define en la reivindicación 15, en donde el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguadina, una sulfonilurea,
10 un inhibidor de la glucosidasa, un agonista PPAR γ , un agonista doble PPAR α/γ , un inhibidor P2a, un inhibidor DP4, un sensibilizador de la insulina, un péptido-1 (GLP-1) como la glucagona, insulina y/o un meglitinida.

15

17. La combinación como se define en la reivindicación 16, en donde el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de metformin; gliburida,
20 glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamina, glicasida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, Gl-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129,
25 AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902 y/o

418
416

NVP-DPP-728A.

18. La combinación como se define en la
5 reivindicación 15, en donde el compuesto está
presente en una relación de peso al agente
antidiabético dentro del rango de aproximadamente
0.01 hasta aproximadamente 300:1.

10

19. La combinación como se define en la
reivindicación 14, en donde el agente anti-obesidad
es un agonista adrenergico beta 3, un inhibidor de
la lipasa, un compuesto beta receptor de la tiroides
15 y/o un agente anoréxico.

20. La combinación como se define en la
reivindicación 19, en donde el agente anti-obesidad
20 es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648,
sibutramina, topiramato, axoquina, dexamfetamina,
fentermina, fenilpropanolamina y/o mazindol.

25

419
417

21. La combinación como se define en la reivindicación 14, en donde el agente que disminuye los lípidos es un inhibidor MTP, un inhibidor de la reductasa HMG CoA, un inhibidor de la sintetasa escualeno, un derivado de ácido fibríco, un sobre-regulador de la actividad del receptor LDL, un inhibidor de la lipoxigenasa o un inhibidor ACAT.

22. La combinación como se define en la reivindicación 21, en donde el agente que disminuye los lípidos es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrisil, clofibrato, avasimiba, TS-962, MD-700 y/o LY295427.

23. La combinación como se define en la reivindicación 21, en donde el inhibidor SGLT2 está presente en una relación en peso para el agente que disminuye los lípidos dentro del rango de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 300:1.

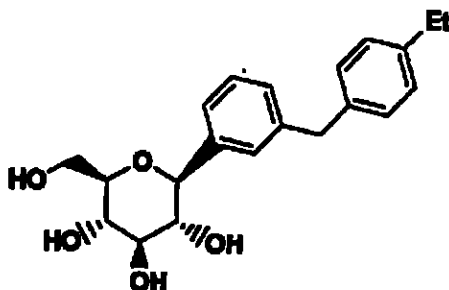
420
418

24. Un método para el tratamiento de la diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia o niveles
5 elevados de sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, arteroesclerosis, hipertensión o para
10 incrementar los niveles de lipoproteína de alta densidad, el cual comprende la administración para las especies de mamíferos en necesidad de un tratamiento una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

15

25. El método como se define en la reivindicación 19, en donde el compuesto se define en la reivindicación 1, tiene la estructura

20



25

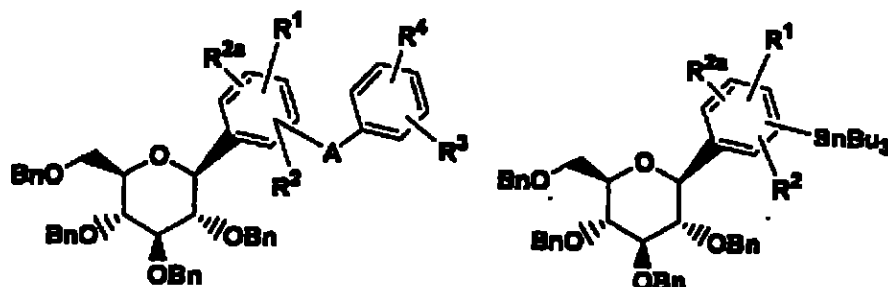
4A

26. Un método para el tratamiento de la diabetes tipo II, en donde comprende la administración a una especie de mamíferos en necesidad del tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1, sólo o en combinación con otro agente anti-diabético y/o un agente hipolipidemico.

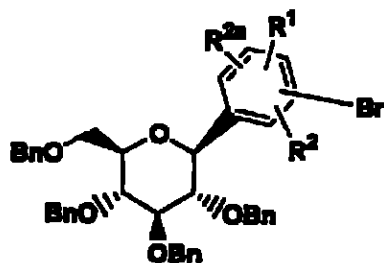
10

27. Un compuesto que tiene la estructura

15



20



25

en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrogeno, OH, OR^5 , alquilo inferior, CF_3 , OCF_3 o halógeno o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo deseado de cinco, seis o siete elementos los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente hidrogeno OH, OR^{5a} , OArilo, OCH_2 Arilo, alquilo inferior, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NH SO_2R^{5d}$, $-NH SO_2$ Arilo, Arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ Arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete elementos los cuales pueden contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO_2 o R^3 y R^4 junto con los carbonos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo deseado de cinco, seis o siete elementos, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} y R^{5g} son independientemente alquilo inferior;

R^6 y R^7 son independientemente hidrogeno,

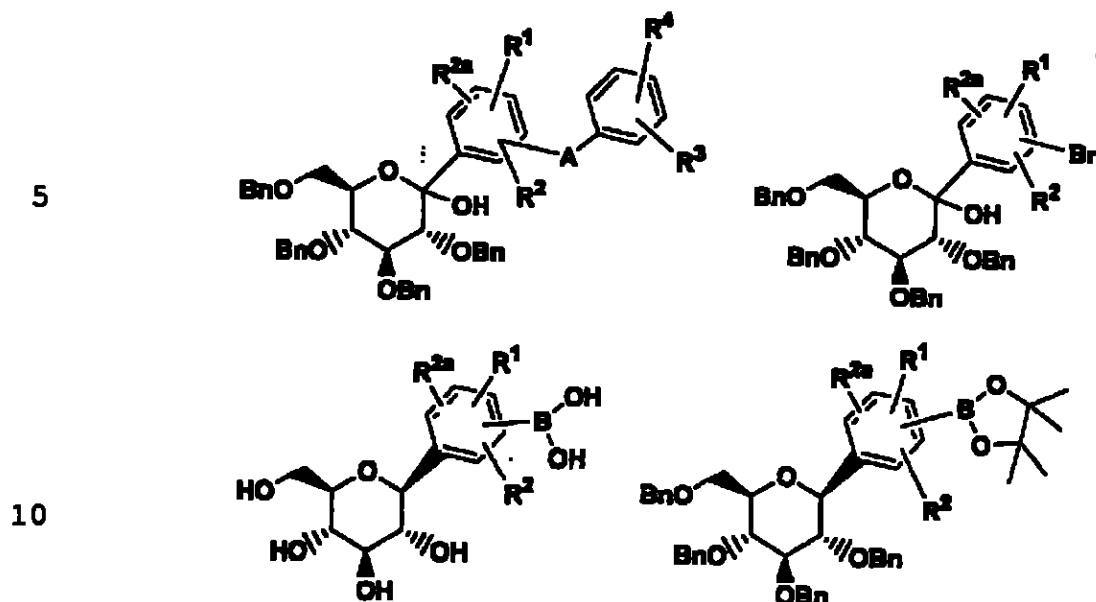
alquilo, arilo, alquilarilo, cicloalquilo o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno los cuales están unidos forman un heterociclo deseado de cinco, seis o siete elementos, los cuales pueden contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

A es O, S, NH o (CH₂)_n donde n es 0 - 3, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, todos los mismos esteroisómeros y un éster profármaco del mismo con la condición de que A es (CH₂)_n donde n es 0, 1, 2 o 3 o A es O y al menos uno de R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 es OH o OR⁵, que al menos uno de R^1 , R^2 y R^{2a} es CF₃, OCF₃, o OCHF₂ y/o al menos uno de R^3 y R^4 es CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, CH(OR^{5h})R^{6d}, -CH(OH)R^{6c}, COR^{6b}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Arilo, Arilo, -SR^{5a}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Arilo;

o un compuesto de la estructura

20

25



en donde

- 15 R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrogeno, OH, OR^5 , alquilo inferior, CF_3 , OCF_3 o halógeno o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo deseado, de cinco, seis o siete
- 20 elementos, los cuales pueden contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente hidrogeno OH, OR^{5a} , OArilo, OCH_2 Arilo, alquilo inferior, 25 cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$,

-CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR⁶R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5a},
-NHSO₂Arilo, Arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Arilo,
o un heterociclo de cinco, seis o siete elementos
los cuales contiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo,
5 los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂ o R³ y R⁴ junto
con los carbonos a los cuales están unidos forman
carbociclo o heterociclo deseado de cinco, seis o
siete elementos, los cuales pueden contener de 1 a 4
heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S,
10 SO, y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} y R^{5g} son
independientemente alquilo inferior;

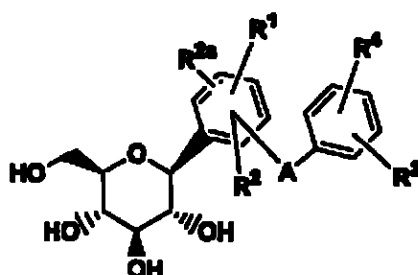
R⁶ y R⁷ son independientemente hidrogeno,
alquilo, arilo, alquilarilo, cicloalquilo o R⁶ y R^{6a}
15 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman
un heterociclo deseado de cinco, seis o siete
elementos, los cuales pueden contener de 1 a 4
heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S,
SO, y/o SO₂;

20 A es O, S, NH o (CH₂)_n donde n es 0 - 3, o
una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, todos
los mismos esteroisomeros y un éster profármaco del
mismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos que inhiben el
 5 SGLT2, que tienen la fórmula

10



en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente
 15 hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo inferior, CF_3 , $OCHF_2$,
 OCF_3 , o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los
 carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un
 carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete
 elementos, deseados, los cuales pueden contener de 1
 20 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O,
 S, SO y/o SO_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno,
 OH, OR^{5a} , Oarilo, OCH_2 arilo, alquilo inferior,
 cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, -
 25 CO_2R^{5b} , $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, -

425

CONR⁶R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -
SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo, o un heterociclo de
cinco, seis o siete elementos el cual puede contener
de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son
5 N, O, S, SO y/o SO₂, ó R³ y R⁴ junto con los
carbonos a los cuales están unidos forman un
carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete
elementos deseados, los cuales pueden contener de 1
a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O,
10 S SO y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, y R^{5h}
son independientemente alquilo inferior;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente
hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o
15 cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al
cual están unidos, forman un heterociclo de cinco,
seis o siete elementos deseados, los cuales pueden
contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los
cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

20 A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos
los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres
profármacos del mismo.

También se proporciona el tratamiento de la
25 diabetes y padecimientos relacionados empleando una

~~426~~
426

cantidad que inhibe el SGLT2 del compuesto anterior solo o en combinación con otro agente antidiabético u otro agente hipolipidémico.

5

10

15

20

25

427

**PODER DEL ABOGADO
PARA LA SOLICITUD PROVISIONAL**

Número del Documento del Abogado LA0049(PSP-2)

Nombrado, Bruce Ellsworth; William N. Washburn, Philip M. Sher, Gang Wu y Wie Meng, inventor(es) de la solicitud Provisional para la patente Estadounidense para INHIBIDORES SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y METIDO

☐ una copia del cual se adjunta a esta

☐ que tiene el Número de Solicitud _____
presentado _____, 2000

se hace(n) con ello designación a Burton Rodney, Reg. No. 22,076, Stephen B. Davis, Reg. No. 26,693, Suzanne E. Babajko, Reg. No. 32,880, Joan E. Switzer, Reg. 34,740, John M. Kilcoyne, Reg. No. 33, 100, Ronald S. Hermenau, Reg. No. 34,620 y Timoty J. Babcock, Reg, No. 39,097, Post Office Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000; todos de Bristol-Myers Squibb Company, mis gentes y/o abogados para continuar esta solicitud y para gestionar todos los negocios en la Oficina de Patentes y Marcas Comerciales conectadas con esta.

Favor de enviar correspondencia a:

Burton Rodney
Bristol Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, N.J, 08543-4000

Dirigir las llamadas telefónicas a: (609) 252-4336

Fecha: 4/3/200

Bruce Ellsworth
Nombre del inventor signo o impreso

Bruce Ellsworth
Firma del Inventor

7 Glenview Drive
Dirección de la Oficina Postal
Princeton, NJ 08540

☐ Agregar página(s) para firma(s) por los inventores nombrados adicional

Fecha: 3/31/200

William N. Washburn
Nombre del inventor signo o impreso

William N. Washburn
Firma del Inventor

120 Pleasant Valley Road
Dirección de la Oficina Postal
Titusville, NJ 08560

Fecha: 3/31/200

Philip M. Sher
Nombre del inventor signo o impreso

Philip M. Sher
Firma del Inventor

18 Mifflin Court
Dirección de la Oficina Postal
Plainsboro, NJ 08536

Fecha: 3/31/200

Gang WU
Nombre del inventor signo o impreso

Gang WU
Firma del Inventor

390 Rosedale Road
Dirección de la Oficina Postal
Princeton, NJ 08540

Fecha: 04/03/200

Wei Meng
Nombre del inventor signo o impreso

Wei Meng
Firma del Inventor

404 Bollen Court
Dirección de la Oficina Postal
Permington, NJ 08534

83.298 (1) 464
429

PA 265581

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

June 21, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/158,773

FILING DATE: October 12, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

N. Woodson
N. WOODSON

Certifying Officer

10/12/99

JC713 U.S. PTO

60158773.101299

A/Proc 462 82 430

PTO/SB/16 (6-95)

JC823 U.S. PTO
60/158773

JC713 U.S. PTO
10/12/99

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53(c)

Docket Number LA0049*		Type a plus sign(+) inside this box →		-	+
INVENTOR(S)/APPLICANT(S)					
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY & STATE OR FOREIGN COUNTRY)		
Ellsworth	Bruce		Princeton, NJ, USA		
Washburn	William	N.	Titusville, NJ, USA		
Sher	Philip	M.	Plainsboro, NJ, USA		
Wu	Gang		Yardley, PA, USA		
TITLE OF THE INVENTION (250 CHARACTERS MAX)					
C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS AND METHOD					
CORRESPONDENCE ADDRESS					
BURTON RODNEY PATENT DEPARTMENT BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY PO BOX 4000 PRINCETON, NJ 08543-4000					
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification	<u>82</u> Number of Pages	☐ Small Entity Statement			
☐ Drawing(s)	☐ Number of Sheets	☐ Other(specify)			
EXPRESS MAIL NO. EM260263305US					
METHOD OF PAYMENT					
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number 19-3880. The Provisional Filing Fee Amount is (\$) <u>150.00</u> . The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required except the Issue Fee, or credit any overpayment to Deposit Account 19-3880.					

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.



No.



Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

B. Rodney DATE Oct. 11, 1977

TYPED OR PRINTED NAME Burton Rodney

REGISTRATION No. 22,076

TELEPHONE NO. (609) 252-4336



Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

60158773-101299

432

C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS AND METHODField of the Invention

5 The present invention relates to C-aryl glucosides
which are inhibitors of sodium dependent glucose
transporters found in the intestine and kidney (SGLT2)
and to a method for treating diabetes, especially type II
diabetes, as well as hyperglycemia, hyperinsulinemia,
10 obesity, hypertriglyceridemia, atherosclerosis and
related diseases, employing such C-aryl glucosides alone
or in combination with another type antidiabetic agent.

Background of the Invention

15 Approximately 100 million people worldwide suffer
from type II diabetes (NIDDM), which is characterized by
hyperglycemia due to excessive hepatic glucose production
and peripheral insulin resistance, the root causes for
20 which are as yet unknown. Hyperglycemia is considered to
be the major risk factor for the development of diabetic
complications, and is likely to contribute directly to
the impairment of insulin secretion seen in advanced
NIDDM. Normalization of plasma glucose in NIDDM patients
25 would be predicted to improve insulin action, and to
offset the development of diabetic complications. An
inhibitor of the sodium-dependent glucose transporter
SGLT2 in the kidney would be expected to aid in the
normalization of plasma glucose levels, and perhaps body
30 weight, by enhancing glucose excretion.

The development of novel, safe, and orally active
antidiabetic agents is also desired in order to
complement existing therapies, including the
sulfonylureas, thiazolidinediones, metformin, and

50158773.101299

insulin, and to avoid the potential side effects associated with the use of these other agents.

Hyperglycemia is a hallmark of type II diabetes (NIDDM); consistent control of plasma glucose levels in diabetes can offset the development of diabetic complications and beta cell failure seen in advanced disease. Plasma glucose is normally filtered in the kidney in the glomerulus and actively reabsorbed in the proximal tubule. SGLT2 appears to be the major transporter responsible for the reuptake of glucose at this site. The SGLT specific inhibitor phlorizin or closely related analogs inhibit this reuptake process in diabetic rodents and dogs resulting in normalization of plasma glucose levels by promoting glucose excretion without hypoglycemic side effects. Long term (6 month) treatment of Zucker diabetic rats with an SGLT2 inhibitor has been reported to improve insulin response to glycemia, improve insulin sensitivity, and delay the onset of nephropathy and neuropathy in these animals, with no detectable pathology in the kidney and no electrolyte imbalance in plasma. Selective inhibition of SGLT2 in diabetic patients would be expected to normalize plasma glucose by enhancing the excretion of glucose in the urine, thereby improving insulin sensitivity, and delaying the development of diabetic complications.

Ninety percent of glucose reuptake in the kidney occurs in the epithelial cells of the early S1 segment of the renal cortical proximal tubule, and SGLT2 is likely to be the major transporter responsible for this reuptake. SGLT2 is a 672 amino acid protein containing 14 membrane-spanning segments that is predominantly expressed in the early S1 segment of the renal proximal tubules. The substrate specificity, sodium dependence, and localization of SGLT2 are consistent with the properties of the high capacity, low affinity, sodium-

dependent glucose transporter previously characterized in human cortical kidney proximal tubules. In addition, hybrid depletion studies implicate SGLT2 as the predominant Na^+ /glucose cotransporter in the S1 segment of the proximal tubule, since virtually all Na-dependent glucose transport activity encoded in mRNA from rat kidney cortex is inhibited by an antisense oligonucleotide specific to rat SGLT2. SGLT2 is a candidate gene for some forms of familial glucosuria, a genetic abnormality in which renal glucose reabsorption is impaired to varying degrees. None of these syndromes investigated to date map to the SGLT2 locus on chromosome 16. However, the studies of highly homologous rodent SGLTs strongly implicate SGLT2 as the major renal sodium-dependent transporter of glucose and suggest that the glucosuria locus that has been mapped encodes an SGLT2 regulator. Inhibition of SGLT2 would be predicted to reduce plasma glucose levels via enhanced glucose excretion in diabetic patients.

SGLT1, another Na-dependent glucose cotransporter that is 60% identical to SGLT2 at the amino acid level, is expressed in the small intestine and in the more distal S3 segment of the renal proximal tubule. Despite their sequence similarities, human SGLT1 and SGLT2 are biochemically distinguishable. For SGLT1, the molar ratio of Na^+ to glucose transported is 2:1, whereas for SGLT2, the ratio is 1:1. The K_m for Na^+ is 32 and 250-300 mM for SGLT1 and SGLT2, respectively. K_m values for uptake of glucose and the nonmetabolizable glucose analog α -methyl-D-glucopyranoside (AMG) are similar for SGLT1 and SGLT2, i.e. 0.8 and 1.6 mM (glucose) and 0.4 and 1.6 mM (AMG) for SGLT1 and SGLT2 transporters, respectively. However, the two transporters do vary in their substrate

specificities for sugars such as galactose, which is a substrate for SGLT1 only.

Administration of phlorizin, a specific inhibitor of SGLT activity, provided proof of concept *in vivo* by promoting glucose excretion, lowering fasting and fed plasma glucose, and promoting glucose utilization without hypoglycemic side effects in several diabetic rodent models and in one canine diabetes model. No adverse effects on plasma ion balance, renal function or renal morphology have been observed as a consequence of phlorizin treatment for as long as two weeks. In addition, no hypoglycemic or other adverse effects have been observed when phlorizin is administered to normal animals, despite the presence of glycosuria.

Administration of an inhibitor of renal SGLTs for a 6-month period (Tanabe Seiyaku) was reported to improve fasting and fed plasma glucose, improve insulin secretion and utilization in obese NIDDM rat models, and offset the development of nephropathy and neuropathy in the absence of hypoglycemic or renal side effects.

Phlorizin itself is unattractive as an oral drug since it is a nonspecific SGLT1/SGLT2 inhibitor that is hydrolyzed in the gut to its aglycone phloretin, which is a potent inhibitor of facilitated glucose transport.

Concurrent inhibition of facilitative glucose transporters (GLUTs) is undesirable since such inhibitors would be predicted to exacerbate peripheral insulin resistance as well as promote hypoglycemia in the CNS. Inhibition of SGLT1 could also have serious adverse consequences as is illustrated by the hereditary syndrome glucose/galactose malabsorption (GGM), in which mutations in the SGLT1 cotransporter result in impaired glucose uptake in the intestine, and life-threatening diarrhea and dehydration. The biochemical differences between SGLT2 and SGLT1, as well as the degree of sequence

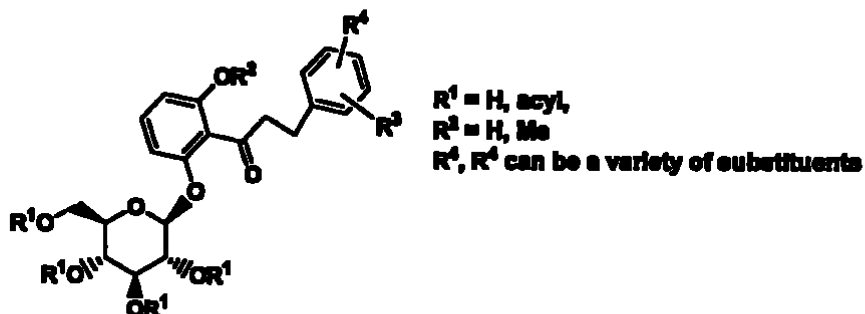
428
436

divergence between them, allow for identification of selective SGLT2 inhibitors.

The familial glycosuria syndromes are conditions in which intestinal glucose transport, and renal transport of other ions and amino acids, are normal. Familial glycosuria patients appear to develop normally, have normal plasma glucose levels, and appear to suffer no major health deficits as a consequence of their disorder, despite sometimes quite high (110-114 g/daily) levels of glucose excreted. The major symptoms evident in these patients include polyphagia, polyuria and polydipsia, and the kidneys appear to be normal in structure and function. Thus, from the evidence available thus far, defects in renal reuptake of glucose appear to have minimal long term negative consequences in otherwise normal individuals.

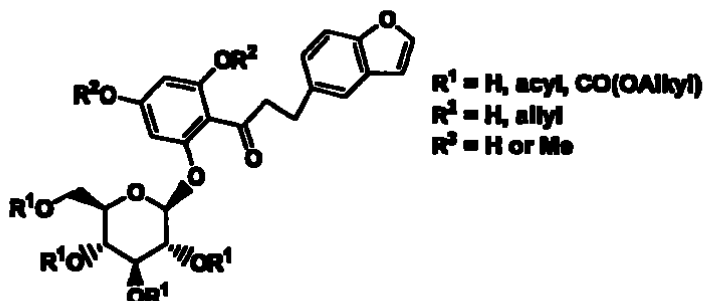
The following references disclose O-aryl glucosides SGLT2 inhibitors for treating diabetes.

EP 598359A1 (also JP 035988) (Tanabe Seiyaku) discloses compounds of the following structure A

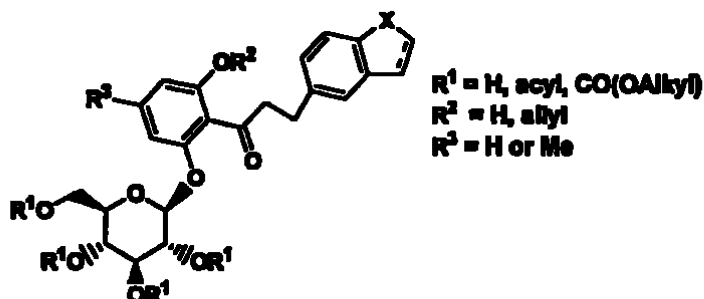


EP 0850948A1 discloses structures of the following genus B

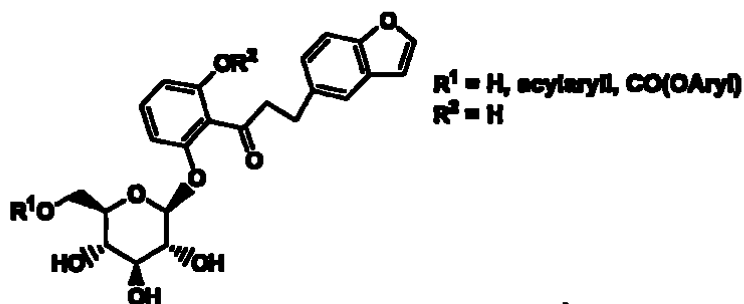
662101-8/85109

B

- JP 09188625A expands upon structure B to include
- 5 examples of B where R^3 is H and where the 5 membered ring is saturated as well as the counterparts of benzothiophenes (O = S) and indenenes (O = CH₂)



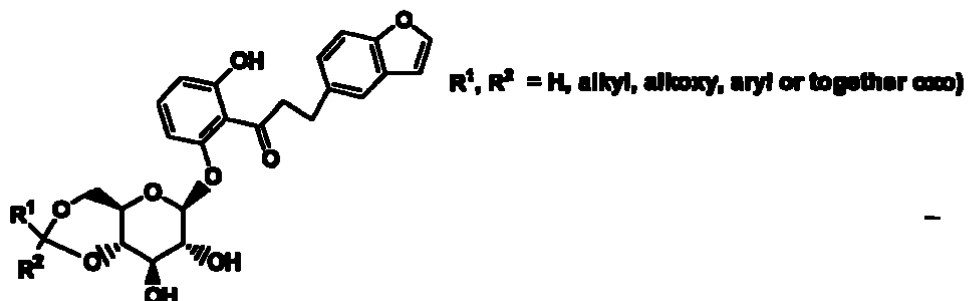
- 10 JP 09124685A expands upon structure B for $R^3 = H$ to include derivatives of mono acylated C6 hydroxyl where the acyl group is a substituted benzoic or pyridyl carboxylic acid or a urethane generated from the corresponding phenol.



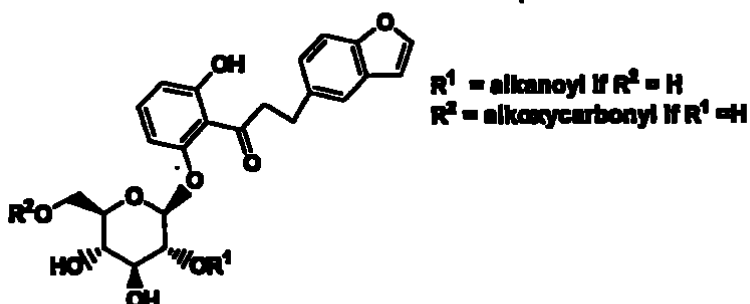
15

JP 09124684 discloses derivatives of structure B

438



EP 773226-A1 discloses derivatives of structure B



5

JP 08027006-A discloses derivatives of structure A where various combinations of the glucose hydroxyl are acylated and appears to be similar to EP 598359A1

10

EP 684254-A1 appears to encompass derivatives of structure B disclosed in JP 09188625A.

Other disclosures and publications which disclose SGLT2 inhibitors are as following:

15 K. Tsujihara, et al, Chem. Pharm. Bull. 44, 1174-1180 (1996)

M. Hongu et al, Chem. Pharm. Bull. 46, 22-33 (1998)

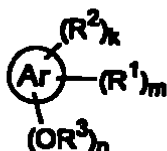
M. Hongu et al, Chem. Pharm. Bull. 46, 1545-1555 (1998)

A.Oku et al, Diabetes, 48, 1794-1800 (1999)

20 JP 10245391 (Dainippon) discloses 500 structures as hypoglycemic agents for treatment of diabetes. These are O-glucosides of hydroxylated coumarins.

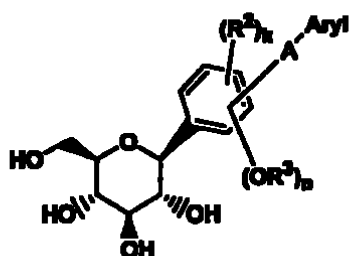
662101.8785109

WO 98/31697 disclosed compounds of the structure



Where Ar includes, among others, phenyl, biphenyl, diphenylmethane, diphenylethane, and diphenylether, and

- 5 R^1 is a glycoside, R^2 is H, OH, amino, halogen, carboxy, alkyl, cycloalkyl, or carboxamido and R^3 is hydrogen, alkyl, or acyl, and k, m, and n are independently 1 - 4. A subset of compounds disclosed in WO 98/31697 contains compounds of the following structures



A is O or $(CH_2)_x$ where x = 0-3

R^2 is hydrogen, alkyl or acyl group where n is 1-4

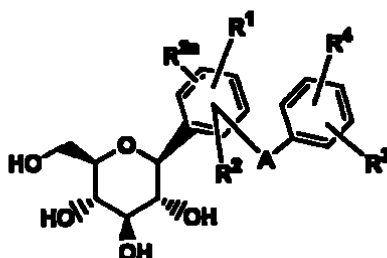
R^3 is hydrogen, alkyl, OH, NH_2 , halogen, CO_2H or carboximide where k is 1-4

10 which are disclosed for use in the treatment or prevention of inflammatory diseases, autoimmune diseases, infections, cancer, and cancer metastasis, reperfusion disorders, thrombosis, ulcer, wounds, osteoporosis, 15 diabetes mellitus, atherosclerosis, among others.

Description of the Invention

In accordance with the present invention, C-aryl glucoside compounds are provided which have the structure

20 I.



wherein

R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR⁵, lower alkyl, CF₃, OCHF₂, OCF₃, or halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a} together with the carbons to which they are
5 attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a}, OAr^{yl},
10 OCH₂Ar^{yl}, lower alkyl, cycloalkyl, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halogen, -CN, -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR⁶R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Ar^{yl}, Ar^{yl}, -SR^{5a}, -SOR^{5c}, -SO₂R^{5e}, -SO₂Ar^{yl}, or a five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S,
15 SO, and/or SO₂, or R^3 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

20 R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , and R^{5f} are independently lower alkyl;

R^6 and R^{6a} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl, cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the nitrogen to which they are attached form an annelated
25 five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

A is O, S, NH, or (CH₂)_n where n is 0 - 3, and a pharmaceutically acceptable salt thereof, all
30 stereoisomers thereof, and all prodrug esters thereof.

The compounds of formula I of the invention as defined above also include the proviso that where A is (CH₂)_n where n is 0,1,2, or 3 or A is O, and at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is OH or OR⁵, then at least one of R^1 ,
35 R^2 , and R^{2a} is CF₃, OCF₃, or OCHF₂, and/or at least one of

R¹ and R⁴ is CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Aryl.

Preferred compounds of formula I as defined above include the proviso that where A is (CH₂)_n where n is

5 0, 1, 2, or 3 or A is O, and at least one of R¹, R², R^{2a}, R³ and R⁴ is OH or OR⁵, then at least one of R¹, R², and R^{2a} is CF₃, OCF₃, or OCHF₂ and/or at least one of R³ and R⁴ is CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Aryl.

10 The compounds of formula I possess activity as inhibitors of the sodium dependent glucose transporters found in the intestine and kidney of mammals and are useful in the treatment of diabetes and the micro- and macrovascular complications of diabetes such as

15 retinopathy, neuropathy, nephropathy, and wound healing.

The present invention provides for compounds of formula I, pharmaceutical compositions employing such compounds and for methods of using such compounds.

In addition, in accordance with the present

20 invention, a method is provided for treating diabetes, especially type II diabetes, including complications of diabetes, including retinopathy, neuropathy, nephropathy and wound healing, and related diseases such as insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated

25 blood levels of fatty acids or glycerol, obesity, hypertriglyceridemia, atherosclerosis and hypertension, and for increasing high density lipoprotein levels, wherein a therapeutically effective amount of a compound of structure I is administered to a human patient in need

30 of treatment.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating diabetes and related diseases as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a

35 combination of a compound of structure I and another type

441

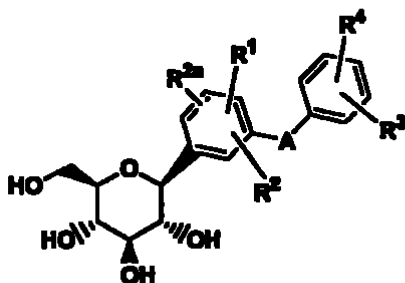
4142

antidiabetic agent and/or hypolipidemic agent is administered to a human patient in need of treatment.

In the above method of the invention, the compound of structure I will be employed in a weight ratio to the antidiabetic agent and/or hypolipidemic agent (depending upon its mode of operation) within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.1:1 to about 10:1.

Preferred are compounds of formula IA

10 IA



wherein A is CH₂ or O or S and is linked meta to the glucoside;

R¹, R² and R^{2a} are independently selected from H or OCHF₂, or two of R¹, R² and R^{2a} are H and the other is OCHF₂;

R³ and R⁴ are independently selected from alkyl, alkoxy, CHF₂O, R^{5a}S, OH, R^{5a}O, CO₂R^{5b}, -3,4-(OCH₂O)-, CF₃,

R^{5c}-C(=O)-NH-, R^{5d}SO₂, aryl, arylSO₂NH-, R^{5d}SO₂NH-, COOH, thiadiazole, tetrazole, aryl-CH₂O-, CF₃O, aryloxy, or H.

More preferred are compounds of formula I where A is CH₂;

R¹, R² and R^{2a} are each H;

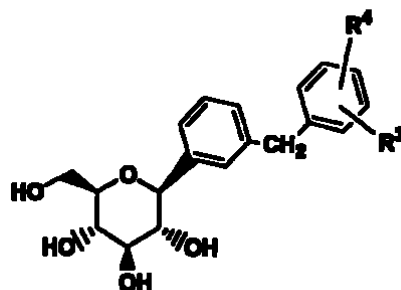
R³ is H;

R⁴ is alkyl, R^{5a}O, CHF₂O, CF₃O or R^{5a}S. It is preferred that the R⁴ substituent be linked at the para position.

Most preferred are compounds of formula I of the structure IB

443

IB



where one of R^3 and R^4 is alkyl and the other is H.

5

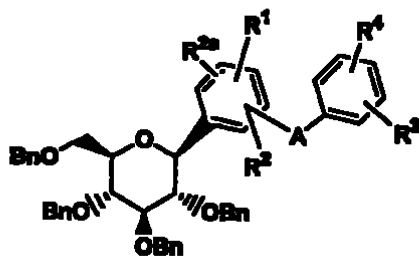
Detailed Description of the Invention

The compounds of formula I of the invention can be prepared as shown in the following reaction schemes and description thereof wherein temperatures are expressed in degrees Centigrade.

10

Compounds of formula I where A is O or NH or $(CH_2)_n$ can be prepared as shown in Scheme 1 by treatment of compounds of formula II

II



(where Bn = benzyl)

15 with H_2 in the presence of a catalyst such as 1) Pd/C employing a solvent such as MeOH or EtOH or 2) preferably Pd(OH)₂, using a solvent such as EtOAc. Alternatively, compounds of formula I can be prepared by treatment of compounds of formula II with a Lewis acid such as BBr_3 , BCl_3 , or $BCl_3 \cdot Me_2S$ in a solvent such as CH_2Cl_2 at -78° .

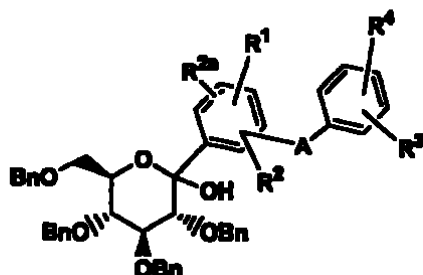
20

Compounds of formula II (which are novel intermediates) can be prepared by treatment of compounds of formula III with silanes such as Et_3SiH in a solvent such as MeCN containing a Lewis acid such as $BF_3 \cdot Et_2O$ at

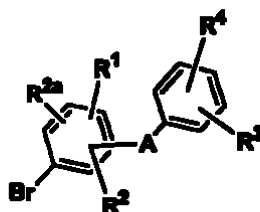
25

-30° .

III

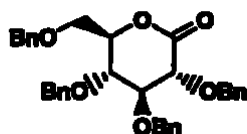


Compounds of formula III (which are novel intermediates) can be prepared by coupling of a compound
 5 of formula IV
 IV



with compound V.

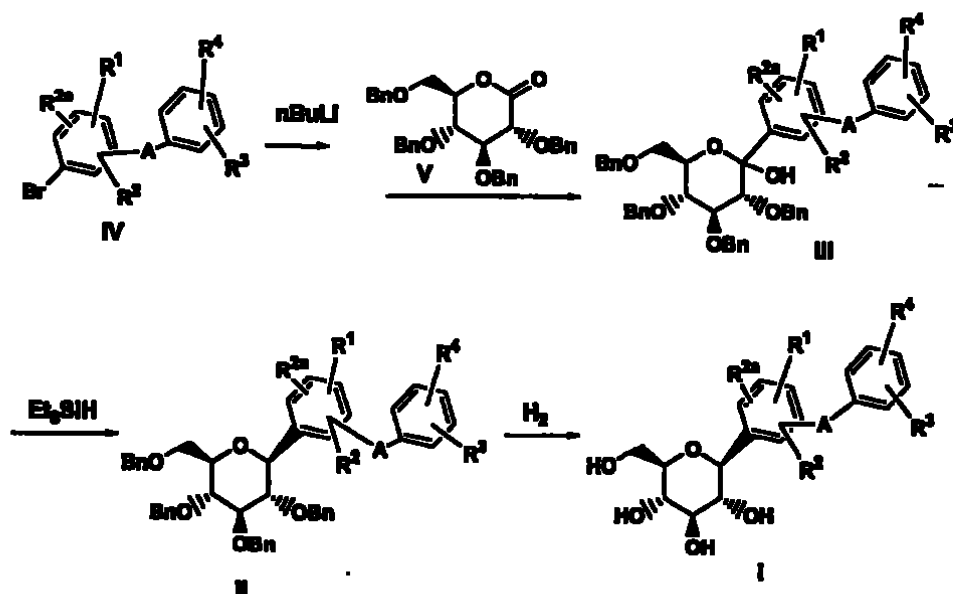
10 V



Compounds of formula IV are activated for coupling
 by treatment with *n*-BuLi or *t*-BuLi at -78° in a solvent
 such as THF prior to addition of lactone V. Preparation
 15 of lactone V is described in. R. Benhaddou, S Czernecki,
 et al., *Carbohydr. Res.*, 260 (1994), 243-250.

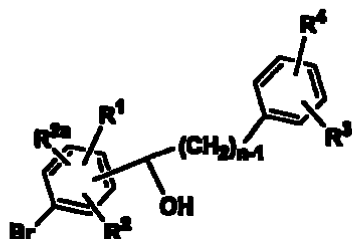
445

Scheme 1



Compounds of formula IV where A is $(\text{CH}_2)_n$ where $n = 1-3$ can be prepared as shown in Scheme 2 by treatment of compounds of formula VI

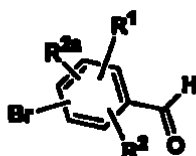
5 VI



with silanes such as $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ or Et_3SiH in a solvent such as MeCN or CH_2Cl_2 containing a Lewis acid such as $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ or TFA at -30° to $+20^\circ$.

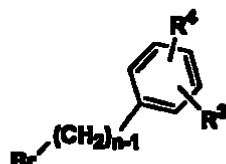
10

Compounds of formula VI can be prepared by coupling commercially available bromobenzaldehydes of formula VII



with either the lithium or magnesium organometallic derivative of compounds of formula VIII

VIII



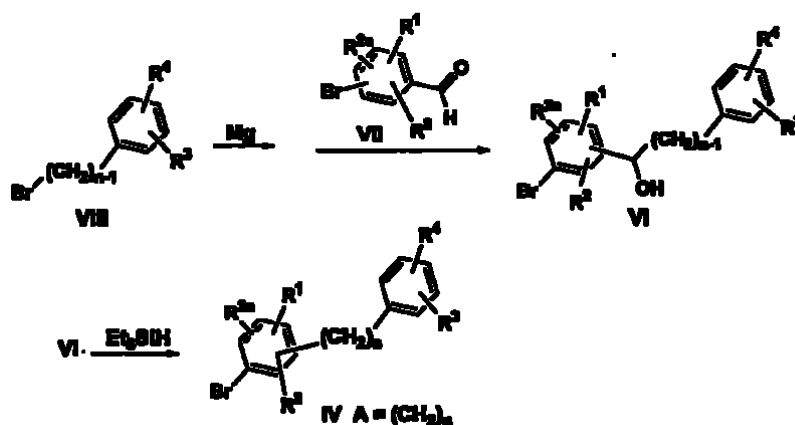
5

in a solvent such as Et₂O or THF using conditions familiar to those skilled in the art.

Compounds of formula VIII are either commercially available or readily prepared by standard methods known to those skilled in the art.

10

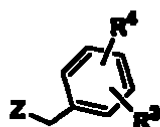
Scheme 2



Compounds of formula II where A is CH₂ can be alternatively prepared as shown in Scheme 3 by coupling commercially available or readily accessible compounds of formula IX

15

IX

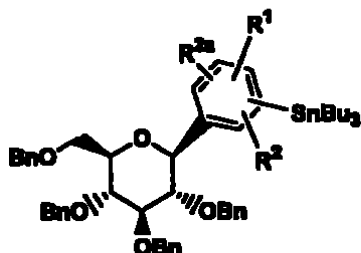


20

where Z is Br or Cl with compounds of formula X

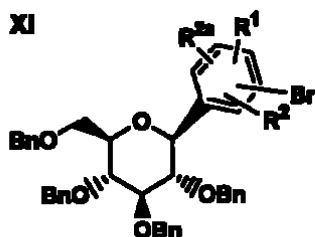
449
447

X



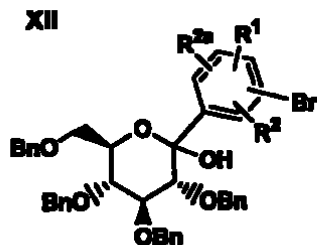
by heating the two components in a solvent such as PhMe in the presence of a catalyst such as $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

- 5 Compounds of formula X (which are novel intermediates) can be prepared from compounds of formula XI



- 10 by treatment with $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ and a catalyst such as $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ in a solvent such as toluene.

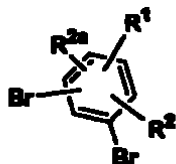
Compounds of formula XI (which are novel intermediates) can be prepared from compounds of formula XII



- 15 by treatment with silanes such as $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ or Et_3SiH in a solvent such as MeCN containing a Lewis acid such as $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ at -30° .

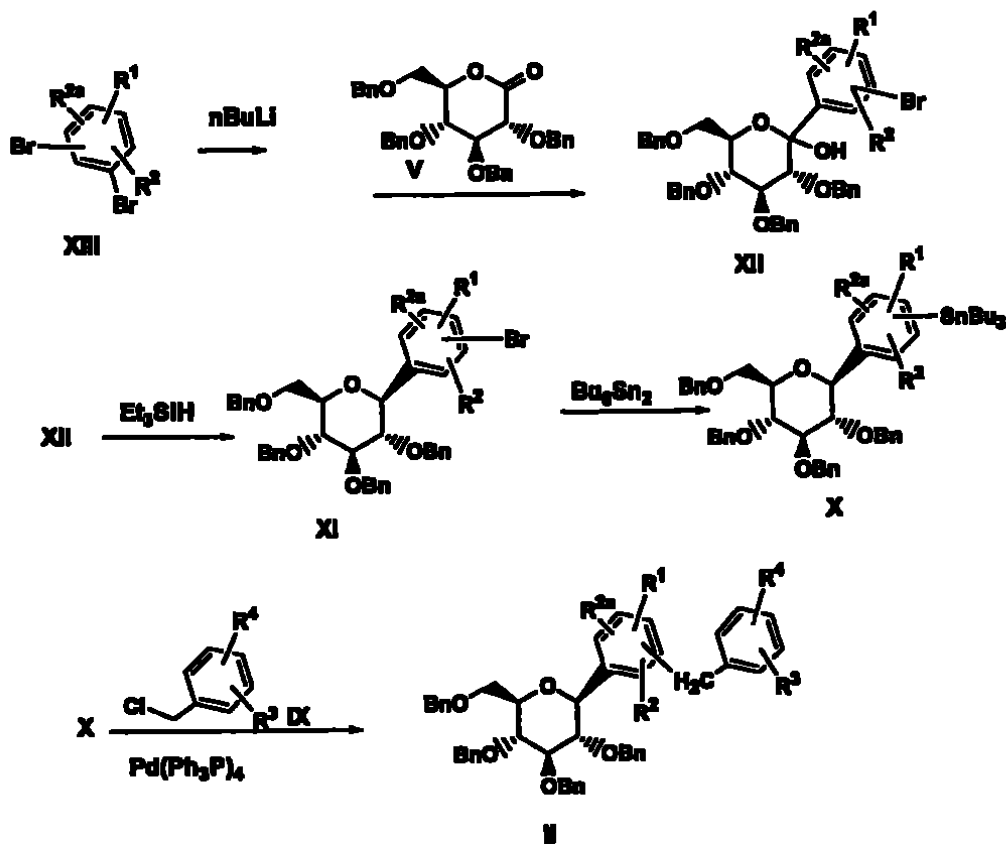
- 20 Compounds of formula XII (which are novel intermediates) can be prepared by coupling compound V with the organolithium obtained upon treatment of compounds of formula XIII

XIII



with *n*-BuLi or *t*-BuLi at -78° in THF.

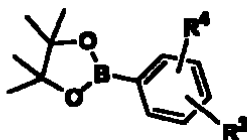
Scheme 3



5

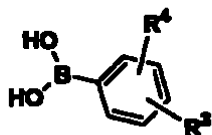
Compounds of formula II where A is a bond can be prepared as shown in Scheme 4 by coupling compounds of formula XI with compounds of formula XIV

10 XIV



or the corresponding boronic acid XXIII.

XXIII

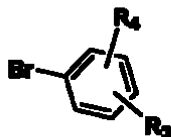


Coupling entails heating in the presence of a catalyst such as $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, employing a solvent such as 3:1

- 5 PhMe/EtOH containing Na_2CO_3 . Compounds of formula XXIII are either commercially available or can be prepared upon treatment of compounds of formula XIV with BCl_3 .

Compounds of formula XIV can be prepared by heating compounds of formula XV

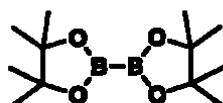
- 10 XV



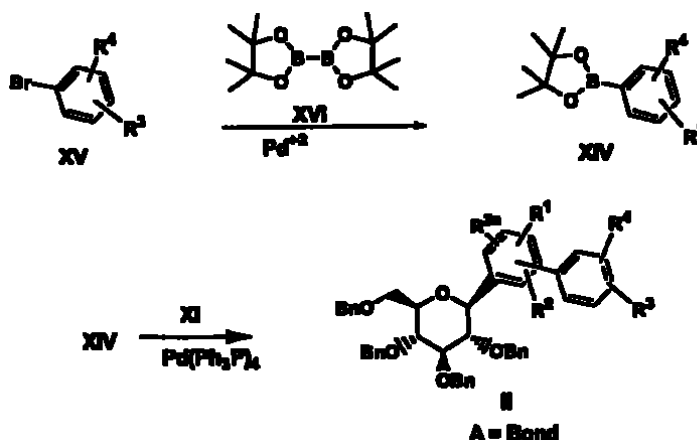
in a solvent such as DMSO containing a catalyst such as $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ and a base such as KOAc with compound XVI.

XVI

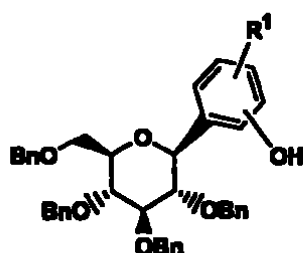
- 15



Scheme 4

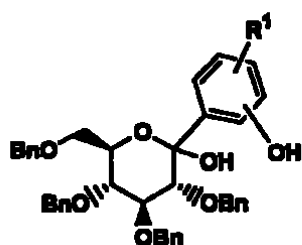


Compounds of formula II, where A = CH₂ and R² = OH, can be prepared as shown in Scheme 5 upon sequential treatment of compounds of formula XVII



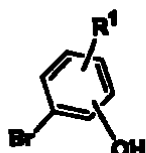
with a base such as NaH followed by heating with compounds of formula IX in a solvent such as PhMe.

Compounds of formula XVII can be prepared from compounds of formula XVIII



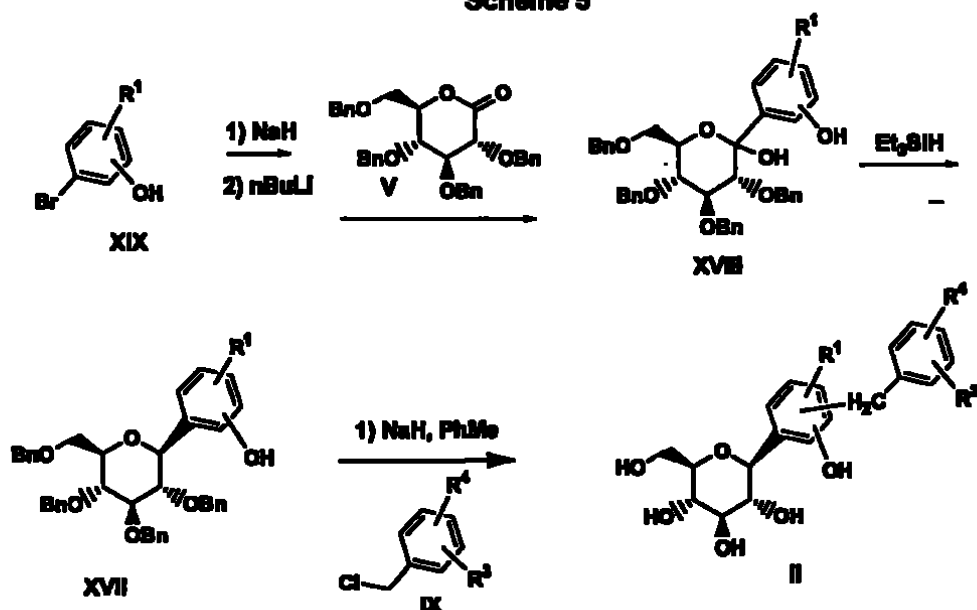
by treatment with silanes such as Et₃SiH in a solvent such as MeCN containing a Lewis acid such as BF₃·Et₂O at -30°.

Compounds of compounds of formula XVIII can be prepared by coupling the compound of formula V with activated metalated derivatives of compounds of formula XIX

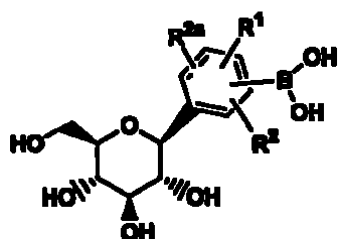


which are prepared by sequential treatment with a base such as NaH, KH, or KOtBu followed by an alkyllithium such as nBuLi or tBuLi in a solvent such as dry THF.

Scheme 5

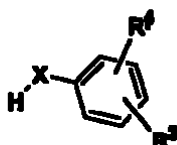


Compounds of formula I, where A = O or NH, can be prepared as shown in Scheme 6 by coupling compounds of
5 formula XX
XX



with commercially available compounds of formula XXI
where X = O or NE

10 XXI



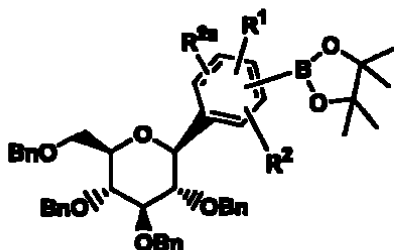
by heating in a solvent such as pyridine containing a base such as Et_3N , a catalyst such as $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, and molecular sieves.

6015873.101299

452

Compounds of formula XX (which are novel intermediates) can be prepared by treating compounds of formula XXII with BCl_3 in a solvent such as CH_2Cl_2 at -78° .

5 XXII

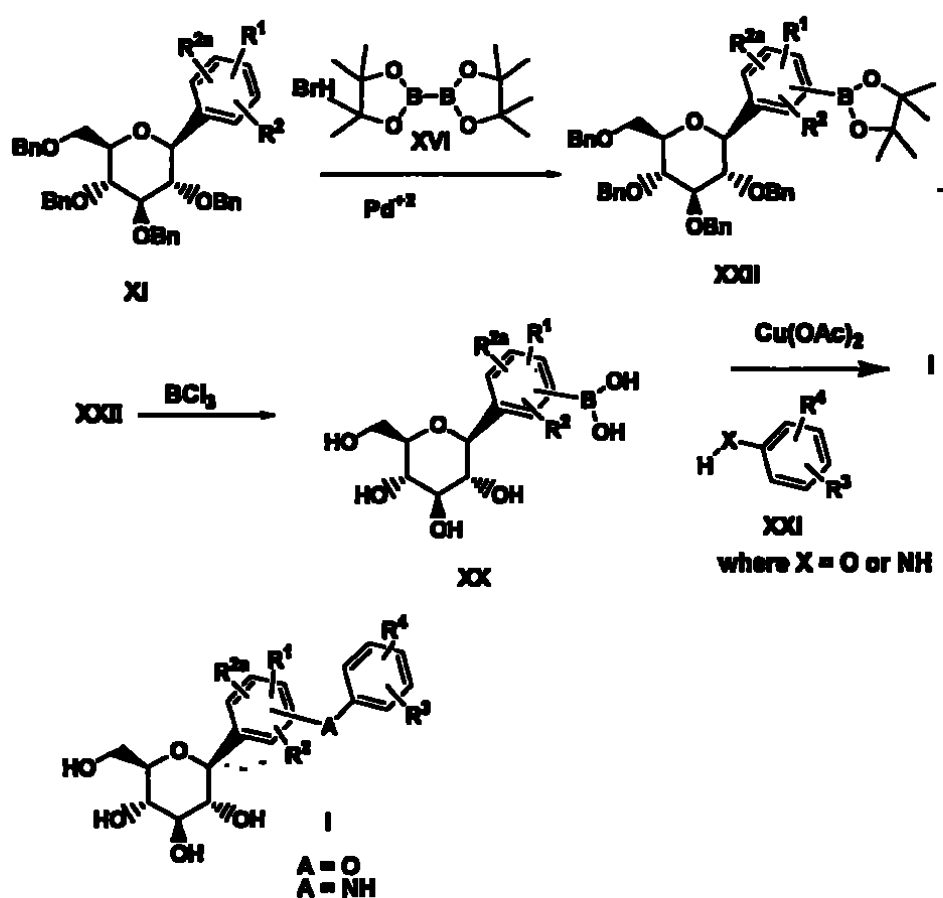


Compounds of formula XXII (which are novel intermediates) can be prepared by heating compounds of formula XI with compounds of formula XVI in a solvent such as DMSO containing a catalyst such as $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ and a base such as KOAc.

10

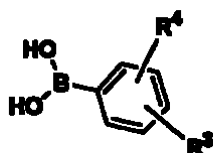
60158773.101299

Scheme 6



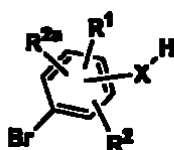
Compounds of formula IV where A is O or NH can be prepared as shown in Scheme 7 by coupling compounds of

5 formula XXIII



with compounds of formula XXIV where X = O or NH

XXIV

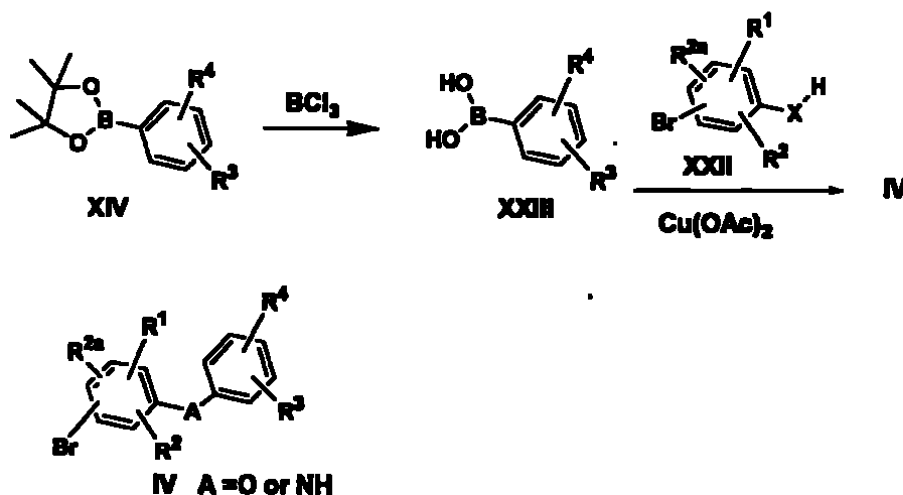


10

by heating in a solvent such as pyridine containing a base such as Et_3N , a catalyst such as $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, and molecular sieves.

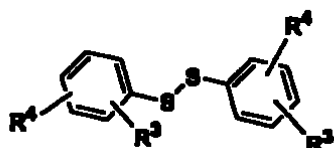
- 5 Compounds of formula XXIII can be prepared by treating compounds of formula XIV with BCl_3 in a solvent such as CH_2Cl_2 .

Scheme 7



- 10 Compounds of formula IV where A is S can be prepared as shown in Scheme 8 by coupling aryl disulfides of formula XXV

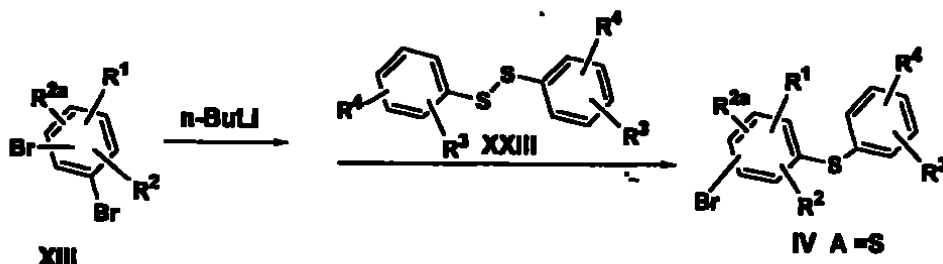
XXV



- 15 with the organolithium obtained upon metalation of compounds of formula XIII with $n\text{-BuLi}$ or $t\text{-BuLi}$ at -78° in THF.

455

Scheme 8



Listed below are definitions of various terms used to describe the compounds of the instant invention.

- 5 These definitions apply to the terms as they are used throughout the specification (unless they are otherwise limited in specific instances) either individually or as part of a larger group.
- 10 The following abbreviations are employed herein:
- Ph = phenyl
 Bn = benzyl
 t-Bu = tertiary butyl
- 15 Me = methyl
 Et = ethyl
 TMS = trimethylsilyl
 TMSN₃ = trimethylsilyl azide
 TBS = tert-butyldimethylsilyl
- 20 THF = tetrahydrofuran
 Et₂O = diethyl ether
 EtOAc = ethyl acetate
 DMF = dimethyl formamide
 MeOH = methanol
- 25 EtOH = ethanol
 i-PrOH = isopropanol
 HOAc or AcOH = acetic acid
 TFA = trifluoroacetic acid
 i-Pr₂NEt = diisopropylethylamine

- Et₃N = triethylamine
DMAP = 4-dimethylaminopyridine
NaBH₄ = sodium borohydride
LiAlH₄ = lithium aluminum hydride
- 5 n-BuLi = n-butyllithium
Pd/C = palladium on carbon
KOH = potassium hydroxide
NaOH = sodium hydroxide
LiOH = lithium hydroxide
- 10 K₂CO₃ = potassium carbonate
NaHCO₃ = sodium bicarbonate
EDC (or EDC.HCl) or EDCI (or EDCI.HCl) or EDAC = 3-ethyl-3'-(dimethylamino)propyl- carbodiimide hydrochloride (or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)
- 15 HOBT or HOBT.H₂O = 1-hydroxybenzotriazole hydrate
HOAT = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
Ph₃P = triphenylphosphine
Pd(OAc)₂ = Palladium acetate
- 20 (Ph₃P)₄Pd⁰ = tetrakis triphenylphosphine palladium
Ar = argon
N₂ = nitrogen
min = minute(s)
h or hr = hour(s)
- 25 L = liter
mL = milliliter
μL = microliter
g = gram(s)
mg = milligram(s)
- 30 mol = moles
mmol = millimole(s)
meq = milliequivalent
RT = room temperature
sat or sat'd = saturated
- 35 aq. = aqueous

60158773.101299

TLC = thin layer chromatography

HPLC = high performance liquid chromatography

LC/MS = high performance liquid chromatography/mass spectrometry

5 MS or Mass Spec = mass spectrometry

NMR = nuclear magnetic resonance

mp = melting point

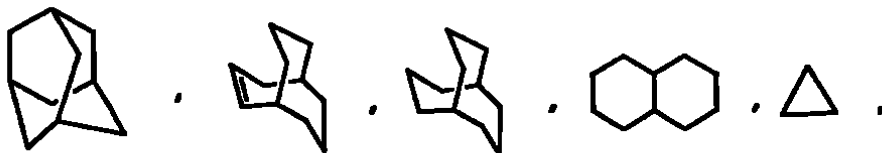
dppf = diphenylphosphinoferrocene

- 10 Unless otherwise indicated, the term "lower alkyl",
"alkyl" or "alk" as employed herein alone or as part of
another group includes both straight and branched chain
hydrocarbons, containing 1 to 20 carbons, preferably 1 to
15 10 carbons, more preferably 1 to 8 carbons, in the normal
chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl,
t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-
dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl,
decyl, undecyl, dodecyl, the various branched chain
isomers thereof, and the like as well as such groups
20 including 1 to 4 substituents such as halo, for example
F, Br, Cl or I or CF₃, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy,
aryl(aryl) or diaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl,
alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl,
cycloalkylalkyloxy, optionally substituted amino,
25 hydroxy, hydroxyalkyl, acyl, alkanoyl, heteroaryl,
heteroaryloxy, cycloheteroalkyl, arylheteroaryl,
arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy,
aryloxyalkyl, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino,
arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, haloalkyl,
30 trihaloalkyl and/or alkylthio.

- Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as
employed herein alone or as part of another group
includes saturated or partially unsaturated (containing 1
or 2 double bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 1
35 to 3 rings, including monocyclicalkyl, bicyclicalkyl and

460
458

- tricyclicalkyl, containing a total of 3 to 20 carbons forming the rings, preferably 3 to 10 carbons, forming the ring and which may be fused to 1 or 2 aromatic rings as described for aryl, which include cyclopropyl,
- 5 cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl and cyclododecyl, cyclohexenyl,



- 10 any of which groups may be optionally substituted with 1 to 4 substituents such as halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, cycloalkyl, alkylamido, alkanoylamino, oxo, acyl, arylcarbonylamino, amino, nitro, cyano, thiol and/or alkylthio and/or any of
- 15 the alkyl substituents.

- The term "cycloalkenyl" as employed herein alone or as part of another group refers to cyclic hydrocarbons containing 3 to 12 carbons, preferably 5 to 10 carbons and 1 or 2 double bonds. Exemplary cycloalkenyl groups
- 20 include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclohexadienyl, and cycloheptadienyl, which may be optionally substituted as defined for cycloalkyl.

- The term "alkanoyl" as used herein alone or as part
- 25 of another group refers to alkyl linked to a carbonyl group.

- Unless otherwise indicated, the term "lower alkenyl" or "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain
- 30 radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons, and more preferably 1 to 8 carbons in the normal chain, which include one to six double bonds in the normal

461

459

chain, such as vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-octenyl, 3-nonenyl, 4-decenyl, 3-undecenyl, 4-dodecenyl, 4,8,12-tetradecatrienyl, and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, hydroxy, heteroaryl, cycloheteroalkyl, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, alkylthio and/or any of the alkyl substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkynyl" or "alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons and more preferably 2 to 8 carbons in the normal chain, which include one triple bond in the normal chain, such as 2-propynyl, 3-butynyl, 2-butynyl, 4-pentynyl, 3-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-octynyl, 3-nonynyl, 4-decynyl, 3-undecynyl, 4-dodecynyl and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, heteroaryl, cycloheteroalkyl, hydroxy, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, and/or alkylthio, and/or any of the alkyl substituents set out herein.

The terms "arylakyl", "arylalkenyl" and "arylalkynyl" as used alone or as part of another group refer to alkyl, alkenyl and alkynyl groups as described above having an aryl substituent.

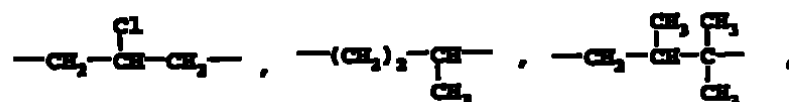
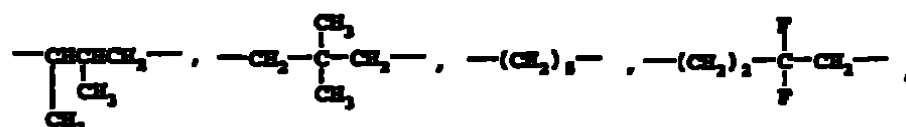
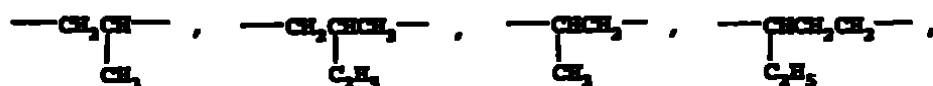
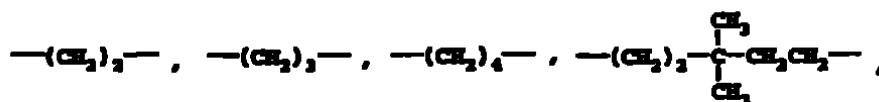
Where alkyl groups as defined above have single bonds for attachment to other groups at two different carbon atoms, they are termed "alkylene" groups and may optionally be substituted as defined above for "alkyl".

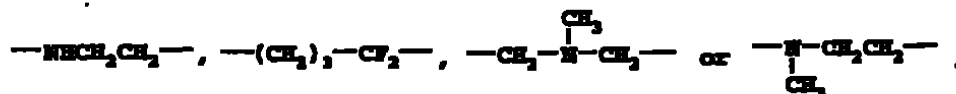
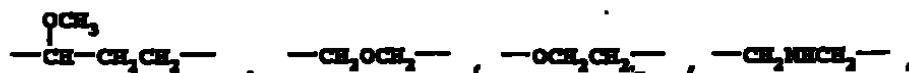
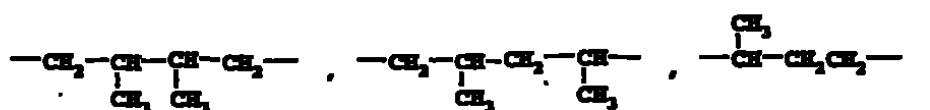
462
460

Where alkenyl groups as defined above and alkynyl groups as defined above, respectively, have single bonds for attachment at two different carbon atoms, they are termed "alkenylene groups" and "alkynylene groups", respectively, and may optionally be substituted as defined above for "alkenyl" and "alkynyl".

Suitable alkylene, alkenylene or alkynylene groups $(CH_2)_n$ or $(CH_2)_p$ (where p is 1 to 8, preferably 1 to 5, and n is 1 to 5, preferably 1 to 3, which includes alkenylene, alkenylene or alkynylene groups) as defined herein, may optionally include 1, 2, or 3 substituents which include alkyl, alkenyl, halogen, cyano, hydroxy, alkoxy, amino, thioalkyl, keto, C_3 - C_4 cycloalkyl, alkylcarbonylamino or alkylcarbonyloxy.

Examples of $(CH_2)_n$ or $(CH_2)_p$, alkylene, alkenylene and alkynylene include $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$,





5

The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine, with chlorine or fluorine being preferred.

10

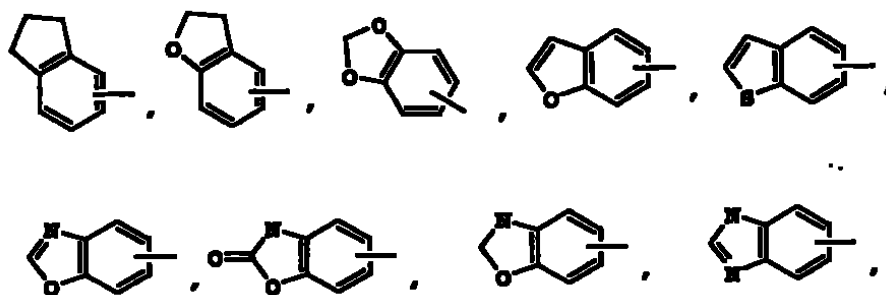
The term "metal ion" refers to alkali metal ions such as sodium, potassium or lithium and alkaline earth metal ions such as magnesium and calcium, as well as zinc and aluminum.

15

Unless otherwise indicated, the term "aryl" or "Aryl" as employed herein alone or as part of another group refers to monocyclic and bicyclic aromatic groups containing 6 to 10 carbons in the ring portion (such as phenyl or naphthyl including 1-naphthyl and 2-naphthyl) and may optionally include one to three additional rings fused to a carbocyclic ring or a heterocyclic ring (such as aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl rings for example

20

25



451
452

and may be optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, or 3 groups selected from

5 hydrogen, halo, haloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkynyl, cycloalkyl-alkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, alkoxycarbonyl,

10 arylcarbonyl, arylalkenyl, aminocarbonylaryl, arylthio, arylsulfinyl, arylazo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylheteroaryl, heteroaryloxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, substituted amino wherein the amino includes 1 or 2 substituents (which are alkyl,

15 aryl or any of the other aryl compounds mentioned in the definitions), thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkoxyarylthio, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyloxy,

20 arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylamino or arylsulfonaminocarbonyl and/or any of the alkyl substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkoxy",

25 "alkoxy", "aryloxy" or "aralkoxy" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to an oxygen atom.

Unless otherwise indicated, the term "substituted

30 amino" as employed herein alone or as part of another group refers to amino substituted with one or two substituents, which may be the same or different, such as alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl,

463

cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkyl; cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl or thioalkyl. These substituents may be further substituted with a carboxylic acid and/or any of the alkyl

- 5 substituents as set out above. In addition, the amino substituents may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 4-morpholinyl, 4-thiamorpholinyl, 1-piperazinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, 4-
 10 arylalkyl-1-piperazinyl, 4-diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, or 1-azepinyl, optionally substituted with alkyl, alkoxy, alkylthio, halo, trifluoromethyl or hydroxy.

- Unless otherwise indicated, the term "lower
 15 alkylthio", alkylthio, "arylthio" or "aralkylthio" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to a sulfur atom.

- Unless otherwise indicated, the term "lower
 20 alkylamino", alkylamino, "arylamino", or "arylalkylamino" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aryl or arylalkyl groups linked to a nitrogen atom.

- Unless otherwise indicated, the term "acyl" as
 25 employed herein by itself or part of another group, as defined herein, refers to an organic radical linked to a

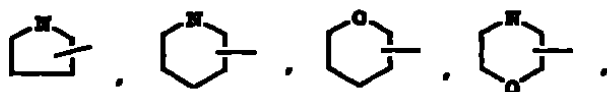
- carbonyl $\left(\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix} \right)$ group; examples of acyl groups include any
 of the alkyl substituents attached to a carbonyl, such as
 alkanoyl, alkenoyl, aroyl, aralkanoyl, heteroaroyl,
 30 cycloalkanoyl, cycloheteroalkanoyl and the like.

Unless otherwise indicated, the term
 "cycloheteroalkyl" as used herein alone or as part of
 another group refers to a 5-, 6- or 7-membered saturated
 or partially unsaturated ring which includes 1 to 2

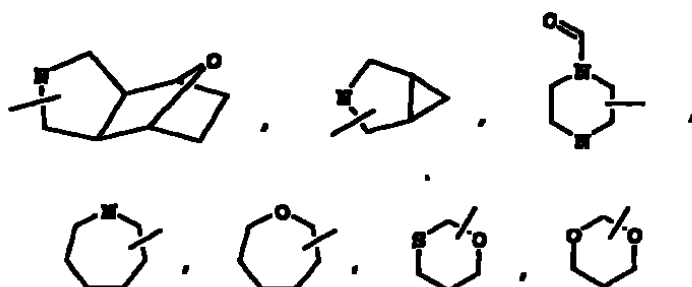
60158773-101299

hetero atoms such as nitrogen, oxygen and/or sulfur, linked through a carbon atom or a heteroatom, where possible, optionally via the linker $(CH_2)_p$ (where p is 1, 2 or 3), such as

5



10



15

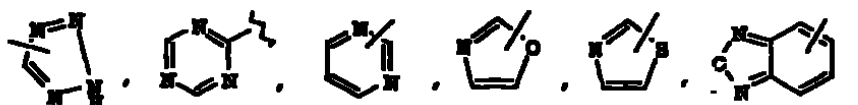
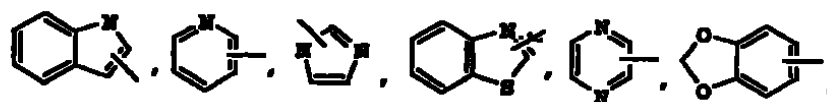
and the like. The above groups may include 1 to 4 substituents such as alkyl, halo, oxo and/or any of of the alkyl substituents set out herein. In addition, any of the cycloheteroalkyl rings can be fused to a cycloalkyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring.

20

Unless otherwise indicated, the term "heteroaryl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5- or 6- membered aromatic ring which includes 1, 2, 3 or 4 hetero atoms such as nitrogen, oxygen or sulfur, and such rings fused to an aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring (e.g. benzothiophenyl, indolyl), and includes possible N-oxides. The heteroaryl group may optionally include 1 to 4 substituents such as any of the the alkyl substituents set out above. Examples of heteroaryl groups include the following:

25

465



5



and the like.

- 10 The term "cycloheteroalkylalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to cycloheteroalkyl groups as defined above linked through a C atom or heteroatom to a $(CH_2)_p$ chain.

- 15 The term "heteroarylalkyl" or "heteroarylalkenyl" as used herein alone or as part of another group refers to a heteroaryl group as defined above linked through a C atom or heteroatom to a $-(CH_2)_p-$ chain, alkylene or alkenylene as defined above.

- 20 The term "five, six or seven membered carbocycle or heterocycle" as employed herein refers to cycloalkyl or cycloalkenyl groups as defined above or heteroaryl groups or cycloheteroaryl groups as defined above, such as thiadiazole, tetrazole, imidazole, or oxazole.

- 25 The term "polyhaloalkyl" as used herein refers to an "alkyl" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as CF_3CH_2 , CF_3 or $CF_3CF_2CH_2$.

6015873.101298

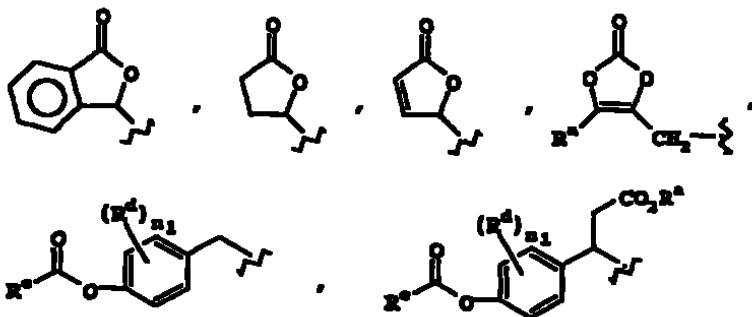
The term "polyhaloalkyloxy" as used herein refers to an "alkoxy" or "alkyloxy" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O or $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

The term "prodrug esters" as employed herein includes esters and carbonates formed by reacting one or more hydroxyls of compounds of formula I with alkyl, alkoxy, or aryl substituted acylating agents employing procedures known to those skilled in the art to generate acetates, pivalates, methylcarbonates, benzoates and the like. In addition, prodrug esters which are known in the art for carboxylic and phosphorus acid esters such as methyl, ethyl, benzyl and the like.

Examples of such prodrug esters include $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2-$, $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{CH}_2-$, or



Other examples of suitable prodrug esters include



20

wherein R^a can be H, alkyl (such as methyl or t-butyl), arylalkyl (such as benzyl) or aryl (such as phenyl); R^d is H, alkyl, halogen or alkoxy, R^e is alkyl, aryl, arylalkyl or alkoxyl, and n_1 is 0, 1 or 2.

Where the compounds of structure I are in acid form they may form a pharmaceutically acceptable salt such as alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium,

467

alkaline earth metal salts such as calcium or magnesium as well as zinc or aluminum and other cations such as ammonium, choline, diethanolamine, lysine (D or L), ethylenediamine, t-butylamine, t-octylamine, tris-
5 (hydroxymethyl)aminomethane (TRIS), N-methyl glucosamine (NMG), triethanolamine and dehydroabietylamine.

All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The compounds of the
10 present invention can have asymmetric centers at any of the carbon atoms including any one of the R substituents. Consequently, compounds of formula I can exist in enantiomeric or diastereomeric forms or in mixtures thereof. The processes for preparation can utilize
15 racemates, enantiomers or diastereomers as starting materials. When diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods for example, chromatographic or fractional crystallization.

Where desired, the compounds of structure I may be used in combination with another antidiabetic agent (also referred to herein as "another antihyperglycemic agent") and/or a hypolipidemic agent, which may be administered orally in the same dosage form, in a separate oral dosage
20 form or by injection.

It is believed that the use of the compounds of structure I in combination with another antidiabetic agent produces antihyperglycemic results greater than that possible from each of these medicaments alone and
30 may be greater than the combined additive antihyperglycemic effects produced by these medicaments.

The other antidiabetic agent which may be optionally employed in combination with compounds of formula I of the invention may include biguanides, sulfonyl ureas,
35 glucosidase inhibitors, thiazolidinediones and/or aP2

6015873.101299

468

inhibitors and/or a PPAR α agonist, a PPAR γ agonist or a PPAR α/γ dual agonist, or a meglitinide.

The other antidiabetic agent may be an oral antihyperglycemic agent preferably a biguanide such as metformin or phenformin or salts thereof.

Where the other antidiabetic agent is a biguanide, the compounds of structure I will be employed in a weight ratio to biguanide within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 2:1.

The other antidiabetic agent may also preferably be a sulfonylurea such as glyburide (also known as glibenclamide), glimepiride (disclosed in U.S. Patent No. 4,379,785), glipizide, gliclazide or chlorpropamide, other known sulfonylureas or other antihyperglycemic agents which act on the ATP-dependent channel of the β -cells, with glyburide and glipizide being preferred.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the sulfonyl urea in the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

The oral antidiabetic agent may also be a glucosidase inhibitor such as acarbose (disclosed in U.S. Patent No. 4,904,769) or miglitol (disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436), which may be administered in a separate oral dosage form.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the glucosidase inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 50:1.

The compounds of structure I may be employed in combination with a thiazolidinedione oral anti-diabetic agent or other insulin sensitizers (which has an insulin sensitivity effect in NIDDM patients) such as troglitazone (Warner-Lambert's Rezulin[®], disclosed in

60158773.101299

474
409

U.S. Patent No. 4,572,912), rosiglitazone (SKB),
pioglitazone (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (disclosed in
U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Welcome's GI-262570,
englitazone (CP-68722, Pfizer), or darglitazone (CP-
5 86325, Pfizer).

The compounds of structure I will be employed in a
weight ratio to the thiazolidinedione in an amount within
the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably
from about 0.5:1 to about 5:1.

10 The sulfonylurea and thiazolidinedione in amounts of
less than about 150 mg oral antidiabetic agent may be
incorporated in a single tablet with the compounds of
structure I.

15 The compounds of structure I may also be employed in
combination with a non-oral antihyperglycemic agent such
as insulin or with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) such
as GLP-1(1-36) amide, GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37) (as
disclosed in U.S. Patent No. 5,614,492 to Habener, the
disclosure of which is incorporated herein by reference),
20 which may be administered via injection, intranasal, or
by transdermal or buccal devices.

Where present, metformin, the sulfonylureas, such as
glyburide, glimepiride, glipyrider, glipizide,
chlorpropamide and gliclazide and the glucosidase
25 inhibitors acarbose or miglitol or insulin may be
employed in formulations as described above and in
amounts and dosing as indicated in the Physician's Desk
Reference.

Where present, metformin or salt thereof may be
30 employed in amounts within the range from about 500 to
about 2000 mg per day which may be administered in single
or divided doses one to four times daily.

Where present, the thiazolidinedione anti-diabetic
agent may be employed in amounts within the range from

6015873-101299

470

about 0.01 to about 2000 mg/day which may be administered in single or divided doses one to four times per day.

Where present insulin may be employed in formulations, amounts and dosing as indicated by the Physician's Desk Reference.

Where present GLP-1 peptides may be administered in oral buccal formulations, by nasal administration or parenterally as described in U.S. Patent Nos. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 and 5,631,224 which are incorporated herein by reference.

The other antidiabetic agent may also be a PPAR α/γ dual agonist such as disclosed by Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998).

The other antidiabetic agent may be an $\alpha P2$ inhibitor such as disclosed in U.S. application Serial No. 09/391,053, filed September 7, 1999, and U.S. provisional application No. 60/127,745, filed April 5, 1999 (attorney file LA27*), employing dosages as set out herein.

The SGLT2 inhibitor of formula I will be employed in a weight ratio to the PPAR α agonist, PPAR γ agonist or $\alpha P2$ inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 5:1.

The hypolipidemic agent which may be optionally employed in combination with the compounds of formula I of the invention may include MTP inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, fibric acid derivatives, ACAT inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, ileal Na^+ /bile acid cotransporter inhibitors, bile acid sequestrants, and/or nicotinic acid and derivatives thereof.

471

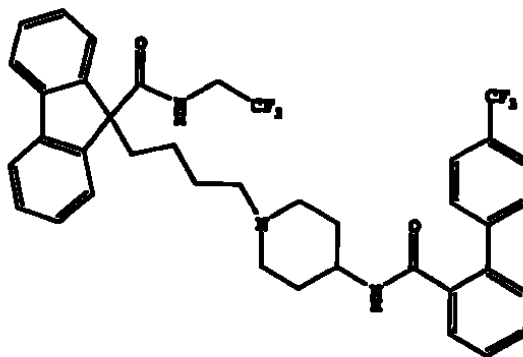
MTP inhibitors employed herein include MTP inhibitors disclosed in U.S. Patent No. 5,595,872, U.S. Patent No. 5,739,135, U.S. Patent No. 5,712,279, U.S. Patent No. 5,760,246, U.S. Patent No. 5,827,875, U.S. Patent No. 5,885,983 and U.S. Application Serial No. 09/175,180 filed October 20, 1998, now U.S. Patent No. 5,962,440. Preferred are each of the preferred MTP inhibitors disclosed in each of the above patents and applications.

All of the above U.S. Patents and applications are incorporated herein by reference.

Most preferred MTP inhibitors to be employed in accordance with the present invention include preferred MTP inhibitors as set out in U.S. Patent Nos. 5,739,135 and 5,712,279, and U.S. Patent No. 5,760,246.

The most preferred MTP inhibitor is

9-[4-[4-[[2-(2,2,2-Trifluoroethoxy)benzoyl]amino]-1-piperidinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide



20

The hypolipidemic agent may be an HMG CoA reductase inhibitor which includes, but is not limited to, mevastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatin (mevinolin) and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatin and related compounds such as disclosed in U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatin and related

472

- compounds as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,448,784 and 4,450,171. Other HMG CoA reductase inhibitors which may be employed herein include, but are not limited to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,354,772,
- 5 cerivastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 5,006,530 and 5,177,080, atorvastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and 5,686,104, atavastatin disclosed in U.S. Patent No. 5,011,930, and related statin compounds disclosed in U.S. Patent No.
- 10 5,753,675, pyrazole analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in U.S. Patent No. 4,613,610, indene analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in PCT application WO 86/03488, 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-ones and
- 15 derivatives thereof as disclosed in U.S. Patent No. 4,647,576, Searle's SC-45355 (a 3-substituted pentanedioic acid derivative) dichloroacetate, imidazole analogs of mevalonolactone as disclosed in PCT application WO 86/07054, 3-carboxy-2-hydroxy-propane-
- 20 phosphonic acid derivatives as disclosed in French Patent No. 2,596,393, 2,3-disubstituted pyrrole, furan and thiophene derivatives as disclosed in European Patent Application No. 0221025, naphthyl analogs of mevalonolactone as disclosed in U.S. Patent No.
- 25 4,686,237, octahydronaphthalenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,499,289, keto analogs of mevinolin (lovastatin) as disclosed in European Patent Application No. 0,142,146 A2, as well as other known HMG CoA reductase inhibitors.
- 30 In addition, phosphinic acid compounds useful in inhibiting HMG CoA reductase suitable for use herein are disclosed in GB 2205837.
- The squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include, but are not limited to, α -phosphono-
- 35 sulfonates disclosed in U.S. Patent No. 5,712,396, those

473

disclosed by Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, including isoprenoid (phosphinylmethyl)phosphonates as well as other squalene synthetase inhibitors as disclosed in U.S. Patent No.

- 5 4,871,721 and 4,924,024 and in Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

- In addition, other squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include the terpenoid
10 pyrophosphates disclosed by P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, the farnesyl diphosphate analog A and presqualene pyrophosphate (PSQ-PP) analogs as disclosed by Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, phosphinylphosphonates
15 reported by McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 and cyclopropanes reported by Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

- 20 Other hypolipidemic agents suitable for use herein include, but are not limited to, fibric acid derivatives, such as fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clinofibrate and the like, probucol, and related compounds as disclosed in U.S.
25 Patent No. 3,674,836, probucol and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants such as cholestyramine, colestipol and DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), as well as lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), imanixil (HOE-402),
30 tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative), melinamide (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea
35 derivatives), nicotinic acid, acipimox, acifran,

474

neomycin, p-aminosalicylic acid, aspirin,
poly(diallylmethylamine) derivatives such as disclosed in
U.S. Patent No. 4,759,923, quaternary amine
poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes such
5 as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other
known serum cholesterol lowering agents.

The other hypolipidemic agent may be an ACAT
inhibitor such as disclosed in, Drugs of the Future 24,
9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is
10 effective in the prevention and regression of aortic
fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al,
Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85;
"The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT
inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by
15 selective suppression of the hepatic secretion of
ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo,
Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a
bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT
inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett.
20 (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic
mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic
activities in experimental animals", Krause et al,
Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred
A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98,
25 Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors:
potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al,
Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of
acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as
hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble
30 ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors
of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7.
Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-
phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced
hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts:
35 Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62.

E0158773.101299

475

The hypolipidemic agent may be a cholesterol absorption inhibitor preferably Schering-Plough's SCH48461 as well as those disclosed in Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) and J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

5 The hypolipidemic agent may be an ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitor such as disclosed in Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

10 Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin and atavastatin.

The above-mentioned U.S. patents are incorporated herein by reference. The amounts and dosages employed will be as indicated in the Physician's Desk Reference and/or in the patents set out above.

15 The compounds of formula I of the invention will be employed in a weight ratio to the hypolipidemic agent (were present), within the range from about 500:1 to about 1:500, preferably from about 100:1 to about 1:100.

20 The dose administered must be carefully adjusted according to age, weight and condition of the patient, as well as the route of administration, dosage form and regimen and the desired result.

The dosages and formulations for the hypolipidemic agent will be as disclosed in the various patents and applications discussed above.

25 The dosages and formulations for the other hypolipidemic agent to be employed, where applicable, will be as set out in the latest edition of the Physicians' Desk Reference.

30 For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing the MTP inhibitor in an amount within the range of from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg and preferably from about 0.1 mg/kg to about 75 mg/kg, one to four times daily.

6015873.101299

4:5

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the MTP inhibitor in an amount of from about 1 to about 500 mg, preferably from about 2 to about 400 mg, and more preferably from about 5 to about 250 mg, one to four times daily.

For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing an HMG CoA reductase inhibitor, for example, pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin in dosages employed as indicated in the Physician's Desk Reference, such as in an amount within the range of from about 1 to 2000 mg, and preferably from about 4 to about 200 mg.

The squalene synthetase inhibitor may be employed in dosages in an amount within the range of from about 10 mg to about 2000 mg and preferably from about 25 mg to about 200 mg.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the HMG CoA reductase inhibitor in an amount from about 0.1 to about 100 mg, preferably from about 5 to about 80 mg, and more preferably from about 10 to about 40 mg.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules will contain the squalene synthetase inhibitor in an amount of from about 10 to about 500 mg, preferably from about 25 to about 200 mg.

The compounds of formula I and the hypolipidemic agent may be employed together in the same oral dosage form or in separate oral dosage forms taken at the same time.

The compositions described above may be administered in the dosage forms as described above in single or divided doses of one to four times daily. It may be advisable to start a patient on a low dose combination and work up gradually to a high dose combination.

60158773-101299

477

The preferred hypolipidemic agent is pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin.

In carrying out the method of the invention, a pharmaceutical composition will be employed containing the compounds of structure I, with or without another antidiabetic agent and/or antihyperlipidemic agent, in association with a pharmaceutical vehicle or diluent. The pharmaceutical composition can be formulated employing conventional solid or liquid vehicles or diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration. The compounds can be administered to mammalian species including humans, monkeys, dogs, etc. by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, granules or powders, or they can be administered by a parenteral route in the form of injectable preparations, or they can be administered intranasally or in transdermal patches. The dose for adults is preferably between 50 and 2,000 mg per day, or from about 0.1 to about 100 mg per kg of body weight per day, preferably from about 1 to about 15 mg per kg of body weight per day, which can be administered in a single dose or in the form of individual doses from 1-4 times per day.

A typical injectable preparation is produced by aseptically placing 250 mg of compounds of structure I into a vial, aseptically freeze-drying and sealing. For use, the contents of the vial are mixed with 2 mL of physiological saline, to produce an injectable preparation.

SGLT2 inhibitor activity of the compounds of the invention may be determined by use of an assay system as set out below.

420
478Assay for SGLT2 Activity

5 The mRNA sequence for human SGLT2 (GenBank #M95549)
was cloned by reverse-transcription and amplification
techniques. The cDNA sequence was stably transfected
into CHO cells, and clones were assayed for SGLT2
activity essentially as described in Ryan et al. (1994).
10 Evaluation of inhibition of SGLT2 activity in a clonally
selected cell line was performed essentially as described
in Ryan et al., with the following modifications. Cells
were grown in 96-well plates for 2-4 days to 75,000 or
30,000 cells per well in F-12 nutrient mixture (Ham's F-
12), 10% fetal bovine serum, 300 ug/ml Geneticin and
15 penicillin-streptomycin. At confluence, cells were washed
twice with 10 mM Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM N-methyl-D-
glucamine, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄. Cells
then were incubated with 10 μ M [¹⁴C]AMG, and 10 μ M
inhibitor (final DMSO = 0.5%) in 10 mM Hepes/Tris, pH 7.4,
20 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄ at
37°C for 1.5 hr. Uptake assays were quenched with ice
cold 1X PBS containing 0.5 mM phlorizin, and cells were
then lysed with 0.1% NaOH. After addition of MicroScint
scintillation fluid, the cells were allowed to shake for
25 1 hour, and then [¹⁴C]AMG was quantitated on a TopCount
scintillation counter. Controls were performed with and
without NaCl. For determination of EC₅₀ values, 10
inhibitor concentrations were used over 2 log intervals
in the appropriate response range, and triplicate plates
30 were averaged across plates.

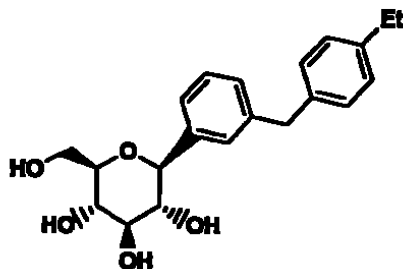
Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zager RA and
Torok-Storb B. 1994. HK-2: an immortalized proximal
tubule epithelial cell line from normal adult human
35 kidney. *Kidney International* 45: 48-57.

60158773.101299

479

The following Working Examples represent preferred
embodiments of the present invention. All temperatures
are expressed in degrees Centigrade unless otherwise
5 indicated.

Example 1



A. 3-Bromo-4'-ethylbenzylhydroxy

Dry Mg turnings (4.4g, 0.178 mol) under Ar were
stirred overnight whereupon 100 mL of dry Et₂O was added
followed by addition over 1 hr of p-bromoethylbenzene
15 (22g, 0.119 mol) in 20 mL of Et₂O. (In the event the
reaction did not start, 0.5 ml of 1,2-dibromoethane was
added). After stirring overnight, m-bromobenzaldehyde
(11g, 0.06 mol) in 20 mL of Et₂O was slowly added. The
resulting light solution was monitored by HPLC over 4-6
20 hr to determine when complete. The reaction, after
quenching with saturated aq. NH₄Cl, was extracted 3x with
EtOAc. The combined organic layers were washed with
brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated using a rotary
evaporator. The resulting yellow oil was chromatographed
25 on silica gel using 5% EtOAc/hexane to elute nonpolar
impurities and 7-9% EtOAc/hexane to elute 12.4 g (71%) of
3-bromo-4'-ethylbenzylhydroxy as a light yellow oil.

B. 3-Bromo-4'-ethyldiphenylmethane

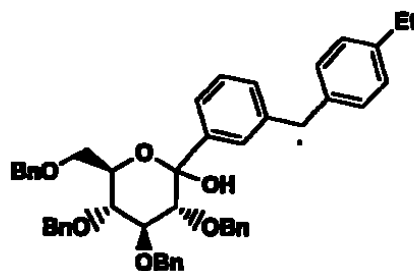
30 To a stirred -30° solution of Part A 3-bromo-4'-
ethylbenzylhydroxy (12.4g, 0.0426 mol) in 120 mL of MeCN was

482
480

added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.04g, 0.0426 mol) followed by Et_3SiH (9.9g, 0.852 mol). The dark reaction after stirring 1 hr at -30° was warmed slowly to -5° . When complete by tlc, the reaction was quenched by addition of saturated aq.

- 5 K_2CO_3 . After addition of 100 mL of H_2O , the mixture was extracted 3x with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 . After concentration using a rotary evaporator, 3-bromo-4'-ethyldiphenylmethane (11.17g, 95%) was obtained as a light yellow oil
- 10 that was used without further purification.

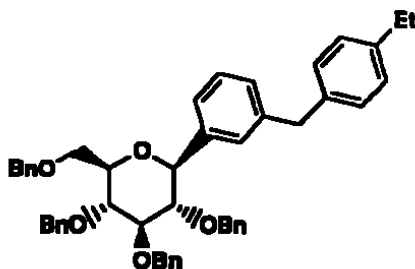
C.



15

- To a stirred -78° solution of Part B 3-bromo-4'-ethyldiphenylmethane (10.9g, 0.04 mol) in 100 mL of dry THF under Ar was added 25.7 mL of 1.7 M t-BuLi in hexane over 20 min. After 1hr 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucolactone (23.5 g, 0.0437 mol) in 30 mL of THF was
- 20 added over 15 min. The solution was stirred for 1 hr at -78° prior to quenching with saturated aq. NH_4Cl . After warming to 20° , the reaction was diluted 2 fold with EtOAc prior to washing with H_2O followed by brine. After
- 25 drying over Na_2SO_4 and concentration using a rotary evaporator, 29.2 g of the desired title lactol was obtained as a colorless syrup that was carried forward without further purification.

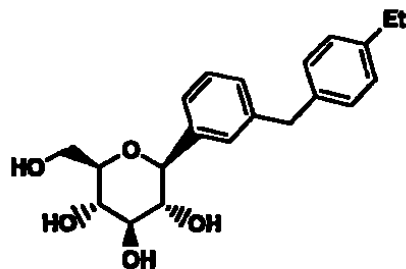
D.



- 5 To a stirred -30° solution of Part C lactol (29.1g, 0.04 mol) in 100 mL of MeCN was added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5.62g, 0.04 mol) followed by Et_3SiH (9.21g, 0.08 mol). After 2 hr, when tlc showed the reaction to be complete, saturated aq. K_2CO_3 was added and the suspension stirred 1
- 10 hr at 20° prior to diluting with H_2O and Et_2O . The combined organic layers from 3 Et_2O extractions were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated using a rotary evaporator to yield 28.3 g of a light yellow syrup. Chromatography on silica gel with 5%
- 15 EtOAc /hexane eluted nonpolar impurities followed slowly by the desired beta anomer and then the alpha anomer. Fractions enriched in the beta anomer could be further purified by either triterating with hexane or by recrystallization from EtOH to yield 6 g of the desired
- 20 title beta tetra-O-benzyl C-glucoside. (Note when Et_3SiH is the reducing agent, a 5:1 beta/alpha anomer mixture is obtained whereas when $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ is substituted a 30:1 mixture is obtained.)

60158773-101299

E.



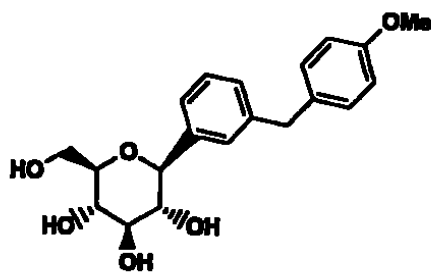
5 A solution of Part D tetra-O-benzyl C-glucoside (2.4g, 3.35 mmol) in EtOAc (100 mL) containing 10% Pd(OH)₂/C (0.35 g) was stirred overnight under 1 atm. H₂. After HPLC showed the reaction to be complete, the catalyst was filtered and the solvent removed using a rotary evaporator to obtain 1.1 g of the desired beta C-glucoside (92%) as a white crystalline solid.

HPLC retention time: 7.04 min, 100% pure, YMC S5 C-18 4.6x50mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient 0-100% B hold 5 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J=4.95 Hz), 7.1-7.0 (m, 5H), 4.08 (d, 1H, J=9.3Hz), 3.91 (s, 2H), 3.9 (dd, 1H, J=2.2, 11 Hz), 3.68 (dd, 1H, J=5.5, 11.5 Hz), 3.5-3.35 (m, 4H), 2.57 (q, 2H, J=7.2 Hz), 1.18 (t, 3H, J=7.2 Hz)

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 143, 142.8, 141, 140, 129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 128.8, 126.7, 83.8, 82.3, 79.9, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 29.4, 16.2.

Anal Calcd for C₂₁H₂₆O₅ LC-MS [M+NH₄] 376

485
483Example 25 A. 3-Bromo-4'-methoxybenzhydryl

To a stirred -78° solution of *m*-dibromobenzene (70.9g, 0.3 mol) in 200 mL of dry THF under Ar was added 117 mL of 2.56 M *n*-BuLi (0.3 mol) in hexane over 10 min. After 30 min, *p*-methoxybenzaldehyde (27.2 g, 0.02 mol) in 10 50 mL of THF was added over 20 min. The solution was stirred for 1 hr at -78° (complete by tlc) prior to quenching with saturated aq. NH_4Cl . After warming to 20° , the reaction was diluted 2 fold with EtOAc prior to washing with H_2O followed by brine. After drying over 15 Na_2SO_4 and concentration using a rotary evaporator, 103 g of 3-bromo-4'-methoxybenzhydryl was obtained as a yellow oil that was carried forward without further purification.

20 B. 3-Bromo-4'-methoxydiphenylmethane

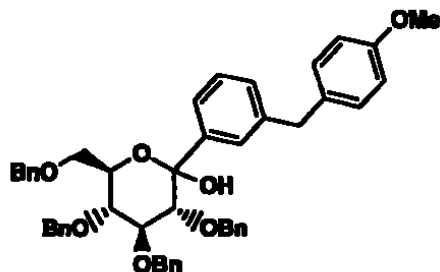
To a stirred -40° solution of crude Part A 3-bromo-4'-methoxybenzhydryl (103g, 0.2 mol) in 300 mL of MeCN was added Et_3SiH (64 mL, 0.4 mol) followed by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (27.7g, 0.2 mol). When complete by tlc, the reaction 25 was quenched by addition of saturated aq. K_2CO_3 (25 mL). After addition of 100 mL of H_2O , the mixture was extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 . After concentration using a rotary evaporator, the crude title 3-bromo-4'- 30 methoxydiphenylmethane (92g) was chromatographed on

60158773.101299

484

silica gel using 9% EtOAc/hexane to eluted 17 g of clean product followed by less pure fractions.

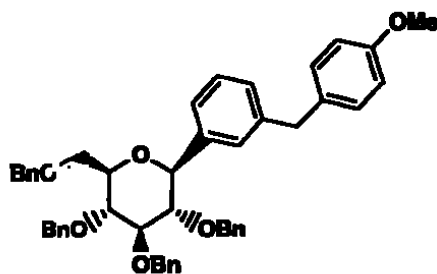
C.



5

- To a stirred -78° solution of Part B 3-bromo-4'-methoxydiphenylmethane (9.6g, 0.035 mol) in 50 mL of dry THF under Ar was added 14 mL of 2.5 M *n*-BuLi in hexane over 5 min. After stirring 30 min, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucolactone (12.5 g, 0.023 mol) in 20 mL of THF was added over 10 min. The solution was stirred for 1 hr at -78° whereupon tlc analysis indicated the reaction was complete. After quenching with saturated aq. NH_4Cl (25 mL) and warming to 20° , the reaction was diluted with EtOAc (200 mL). The organic layer was washed with H_2O followed by brine. After drying over Na_2SO_4 and concentration using a rotary evaporator, the desired title lactol was chromatographed on silica gel using 12.5% EtOAc/hexane to elute 8.1 g of >90% lactol followed by 9.7g of >80% purity.

D.

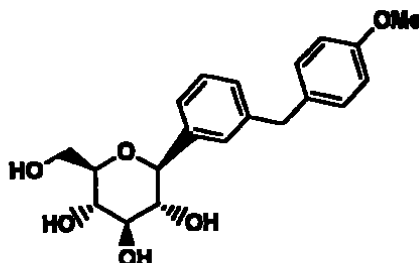


25

485

To a stirred -40° solution of Part C lactol (7.8g, 0.019 mol) in 100 mL of MeCN was added Et_3SiH (3.42 mL, 0.04 mol) followed by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.37 mL, 0.02 mol). After 1 hr, when tlc showed the reaction to be complete, saturated aq. K_2CO_3 (10mL) was added and the suspension stirred 1 hr at 20° prior to extracting 3x with EtOAc. The combined organic layers were washed with H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated using a rotary evaporator to yield 8 g of crude product. Chromatography on silica gel with 5% EtOAc/hexane eluted nonpolar impurities followed by 0.92 g of pure title β -tetra-O-benzyl C-glucoside followed by a 6.5g containing both anomers.

E.



The above two fractions of Part D compound were hydrogenated separately over 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2% by weight) for overnight at 1 atmosphere H_2 in EtOAc (12.5 mL/g of Part D compound). After filtration and solvent removal, the hydrogenolysis product of the mixed fractions was purified by prep HPLC using a YMC S10 reverse phase column. The combined material yielded 1.85 g of pure β anomer as a white solid.

HPLC retention time: 6.04 min, Zorbax C-18 4.6x75mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient 0-

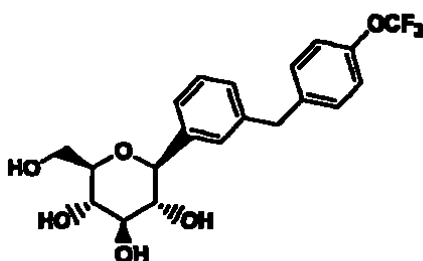
100% B hold 3 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, J=3Hz), 7.09 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, J=7Hz), 4.08 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 3.88 (s, 2H), 3.75 (d, 1H, J=12 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H, J=12, 3 Hz), 3.4 (m, 4H).

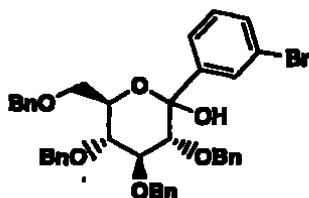
¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) δ 158.6, 142.1, 140.2, 133.8, 130.0, 128.7, 128.6, 128.3, 125.8, 82.9, 81.3, 79.0, 75.5, 71.1, 62.5, 55.1, 41.1.

Anal Calcd for C₂₀H₂₄O₆ LC-MS (M-H) 359

Example 3



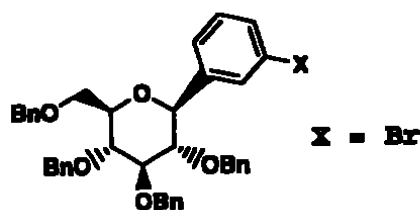
A.



To a stirred -78° solution of *m*-dibromobenzene (12.6g, 53 mmol) in 50 mL of dry THF under Ar was added 20 mL of 2.56 M *n*-BuLi (51 mmol) in hexane over 10 min. After 40 min, 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucolactone (12 g, 22 mmol) in 30 mL of THF was added over 15 min. The solution was stirred for 1 hr at -78° (complete by tlc)

prior to quenching with saturated aq. NH_4Cl (40 mL). After warming to 20° , the reaction was diluted 2 fold with EtOAc prior to washing with H_2O followed by brine. After drying over Na_2SO_4 and concentration using a rotary evaporator, 20 g of crude title lactol was obtained as an oil that was carried forward without further purification.

B.



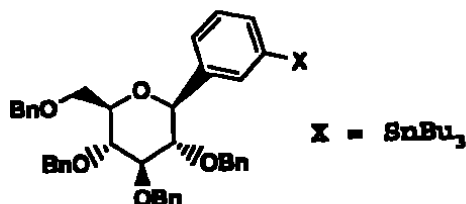
10

To a stirred -45° solution of crude Part A lactol (20g, 0.2 mol) in 60 mL of MeCN was added Et_3SiH (7.8 mL, 45 mmol) followed by slow addition over 20 min of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4.2 mL, 22 mmol). When complete by tlc after an hour, the reaction was quenched by addition of saturated aq. K_2CO_3 (25 mL) and the mixture was extracted 3x with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated using a rotary evaporator. The resulting oil was triterated with 50 mL hexane whereupon solid precipitated after standing for 1 hr. This material was collected by filtration, washed with cold hexane twice and air dried to yield 8.9 g of the desired title β -m-bromophenyl-C-glucoside.

20

25

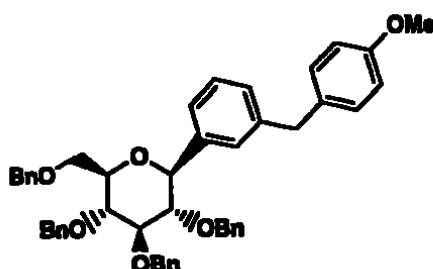
C.



483

A solution of Part B β -*m*-bromophenyl C-glucoside (1.36 g, 2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (70 mg, 0.06 mmol), and hexabutylidistanane (2.724 g, 6 mmol) in dry toluene (10 mL) was heated with stirring under Ar at 80° for 15 hr. After removal of toluene using a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel using 12:1 EtOAc/hexane to elute the desired title aryl stanane (761 mg), plus mixed fractions, which after a second column yielded an additional 92 mg of clean title stanane for a total yield of 48%, followed by 230 mg of recovered starting Part B β -*m*-bromophenyl-C-glucoside.

D..

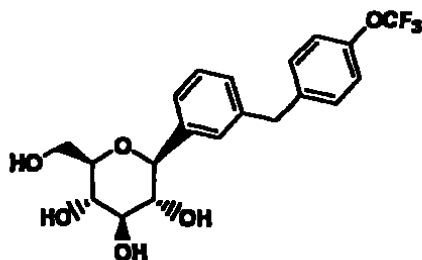


15

A mixture of Part E stanane (2.66 g, 3 mmol), *p*-trifluoromethoxybenzyl chloride (1.04 g, 6 mmol), and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0.09 mmol) was refluxed under Ar in THF (1 mL) for 15 hr. After removal of THF with a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel using 10:1 hexane/EtOAc to elute 1.3 g of the desired title tetrabenzyl ether.

25

E.



5 Conversion to the final free glucoside was achieved by stirring 295 mg of Part D tetrahydrofuran ether with Pd(OH)₂ (15 mg) in EtOAc (3 mL) under 1 atmos of H₂ for 15 hr. The title product (104 mg) was isolated after filtration, Prep HPLC, and removal of solvent.

10

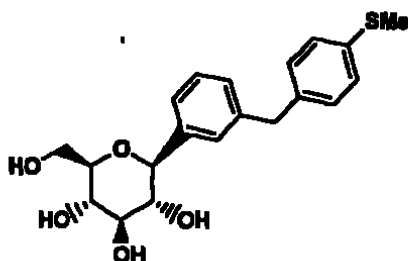
HPLC retention time: 7.21 min, Zorbax C-18 4.6x75mm column, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient 0-100% B hold 3 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

15

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.3 (m, 5H), 7.15 (m, 3H), 4.10 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 3.99 (s, 2H), 3.9 (d, 1H, J=12 Hz), 3.7 (dd, 1H, J=12, 3 Hz), 3.4 (m, 4H).

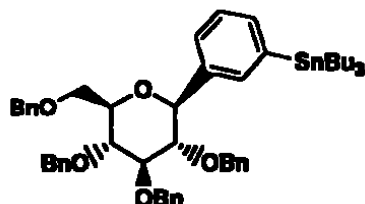
20 Anal Calcd for C₂₀H₂₁F₃O₆ LC-MS (M-H) 413

Example 4

404
489

42
40

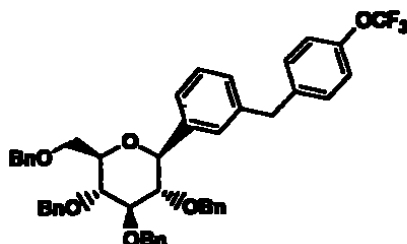
A.



- 5 A mixture of Example 3 Part B β -m-bromophenyl-C-glucoside (3.0 g, 4.41 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (153 mg, 0.13 mmol), and hexabutylidistanane (6.0 g, 13.2 mmol) in dry toluene (5 mL) was heated with stirring under Ar at 88° for 3 hr whereupon tlc analysis indicated the reaction was 90% complete. The reaction was terminated after a total of 5 hr. After removal of toluene using a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel using 1:8 EtOAc/hexane to elute the 2.95 g of desired aryl stanane.

15

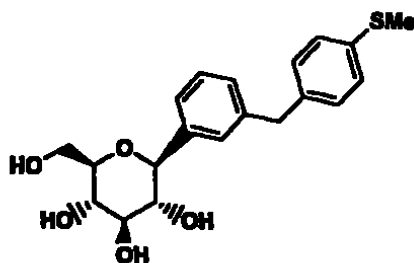
B.



- 20 A mixture of Part A stanane (2.66 g, 3 mmol), p-methylthiobenzyl chloride (1.04 mg, 6.0 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (100 mg, 0.09 mmol) was refluxed under Ar in THF (5 mL) for 15 hr. After removal of THF with a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel using 6:1 hexane/EtOAc to elute 1.2 g of the desired title tetra-O-benzyl ether followed by 600 mg of title tetra-O-benzylether containing Ph_3P .
- 25

491

C.



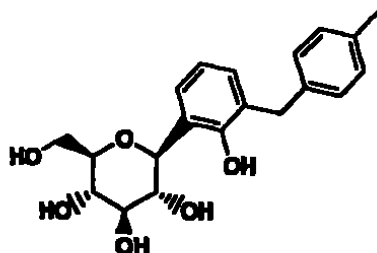
5 1 M $\text{BCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL, 8 mmol) was added over 5 minutes to a stirred -78° solution of Part B tetrabenzyl ether (295 mg, 0.4 mmol) under Ar in CH_2Cl_2 (0.25 mL). After 30 min, when tlc analysis indicated the reaction was complete, 30 mL of 2:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PhMe}$ followed by 2 mL of
 10 MeOH were added. The volume was reduced by half using a rotary evaporator and 10 mL of MeOH added. After repeating this process 3x, all the volatiles were removed under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel using 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to eluted 143 mg of the desired
 15 glucoside in 90% purity. This material was further purified by reverse phase preparative HPLC to yield 104 mg of the final desired glucoside.

HPLC retention time: 6.69 min, Zorbax C-18 4.6x75mm
 20 column, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient 0-100% B hold 3 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/ H_2O + 0.2 % H_3PO_4 . Solvent B: 90% MeOH/ H_2O + 0.2 % H_3PO_4 .

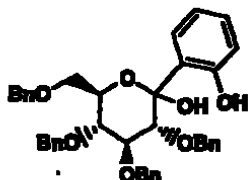
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, $J=2\text{Hz}$), 7.15 (m, 5H), 4.09 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.92 (s, 2H), 3.86 (d, 1H, $J=12\text{ Hz}$), 3.68 (dd, 1H, $J=12, 3\text{ Hz}$), 3.4 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

Anal Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$ LC-MS (M-H) 375

30

Example 5

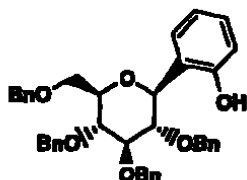
A.



5

To a stirred suspension of 60% NaH (180 mg, 4.5 mmol) in THF (7 mL) under Ar was added 2-bromophenol (350 μ L, 3 mmol). After stirring for 15 min, the reaction was cooled to -78° and 1.4 M *t*-BuLi/hexane (2.36 mL, 3.3 mmol) was added dropwise. After 10 min, the solution was transferred via cannula to a stirred -78° solution of 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucolactone (1.62 g, 3.0 mmol) in THF (5 mL). The reaction was quenched after 15 min by slow addition of sat. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ and then allowed to warm to 20° whereupon 200 mL of EtOAc was added. The organic layer was washed successively with H_2O and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated. Chromatography on silica gel with 3:1 hexane/EtOAc yielded 390 mg of the desired title lactol.

B.



25

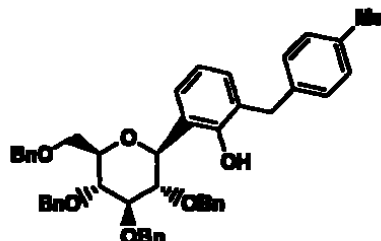
494

493

To a stirred 3:1 mixture of MeCN/CH₂Cl₂ (4 mL) containing Part A lactol (390 mg, 0.62 mmol) at -30° was added Et₃SiH (197 µL, 1.23 mmol) and BF₃·Et₂O (78 µL, 0.62 mmol). After 1 hr the reaction was quenched by addition of 1 mL of sat. K₂CO₃, warmed to 20° and diluted with 100 mL EtOAc. The organic layer was washed successively with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Chromatography on silica gel with 3:1 hexane/EtOAc yielded 269 mg of desired title phenolic C-glucoside.

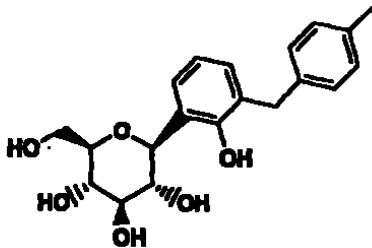
10

C.



To a PhMe solution (1.1 mL) of Part B phenol (139 mg, 0.22 mmol) under Ar was added 60% NaH (11 mg, 0.27 mmol). After 10 min, 4-methylbenzyl bromide (46 mg, 0.25 mmol) was added as a solid to the blue solution which was then heated at 80° for 3.5 hr until complete by tlc analysis. After cooling followed by addition of aqueous NH₄Cl, the reaction was diluted with EtOAc. The organic layer was washed successively with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated. Chromatography on silica gel with 5:1 hexane/EtOAc yielded 71 mg of the desired title tetra-O-benzylglucoside.

D.



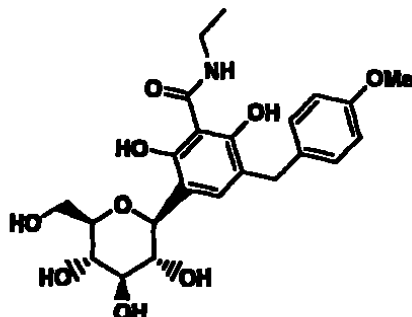
5 Subsequent hydrogenolysis of Part C tetra-O-benzyl
glucoside over Pd/C in MeOH under 1 atmos H₂ yielded the
final title product which was purified by preparative
HPLC using a C18 reverse phase column a 45-90% MeOH/H₂O
gradient over 10 min to elute the desired β -C-glucoside
10 (2 mg).

HPLC retention time: 6.754 min, 100% pure, YMC S3 ODS
4.6x50mm, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient
0-100% B hold 5 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O +
15 0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (dd, 1H, J = 1.1, 7.7 Hz),
7.07 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.02 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.96
(dd, 1H, J=1.2, 7.7 Hz), 6.77 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 4.44
20 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.87 (d, 1H, J=2.2 Hz),
3.75 (dd, 1H, J=4.9, 12.1), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.26 (s,
3H).

Anal Calcd for C₂₀H₂₄O₆ LC-MS [M+H] 361, [M+Na] 383.
25

445

Example 65 A. N-Ethyl-N-4-methoxybenzyl-2,6-dihydroxybenzamide

To a stirred solution of N-ethyl-4-methoxybenzyl amine (1.07 g, 6.49 mmol) in DMF (10 mL) was added 2,6-dihydroxybenzoic acid (1.0 g, 6.49 mmol) followed by HOAt (0.97 g, 7.14 mmol) and EDC (1.31 g, 6.81 mmol). After stirring overnight, the reaction was diluted with EtOAc prior to washing 3x with H₂O. The combined aqueous layers were extracted once with EtOAc. The organic fractions were combined, washed once with brine, and dried over Na₂SO₄ prior to concentrating using a rotary evaporator. The residue was chromatographed on silica gel using 75% EtOAc/hexane as the eluent. The resulting promising impure fractions were further purified by silica gel chromatography. A total of 631 mg of the desired N-ethyl-N-4-methoxybenzyl 2,6-dihydroxybenzamide

10

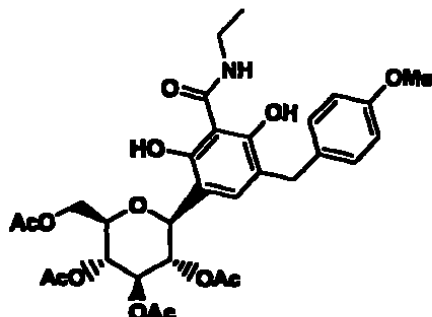
15

20 was obtained.

60158773.101299

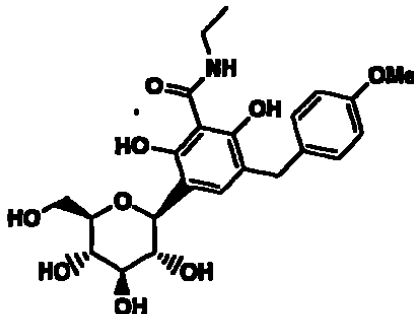
496

B.



- 5 A stirred suspension of the Part A amide (630 mg, 2.09 mmol), CdCO_3 (939 mg, 5.44 mmol) in toluene (30 mL) was refluxed for 1.5 hr using a Dean Stark trap prior to the addition of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucosopyranosyl bromide (1.12 g, (2.72 mmol)). After 15
- 10 hr of reflux, no starting amide remained by tlc analysis. The hot suspension was filtered through celite which was washed with hot PhMe and then 3x with hot CHCl_3 . After removal of the volatiles using a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel. A mixture of
- 15 O-glucosides was eluted with 1:1 EtOAc/hexane prior to the tetraacetate of the desired title C-glucoside; 172 mg of severely contaminated title C-glucoside was obtained.

C.



20

Impure Part B ester was stirred in 6:1 EtOH/ H_2O (1.4 mL) containing KOH (140 mg, 2.5 mmol) for 16 hr. The

498
497

resulting solution was cooled to 4°, acidified to pH 5, and then extracted 2x with EtOAc. The combined EtOAc layers were washed with brine, and dried over Na₂SO₄ prior to concentrating using a rotary evaporator. The residue was purified by prep HPLC with a C₁₈ YMC reverse phase column using a 45-90% MeOH/H₂O gradient over 30 min to elute the desired title C-glucoside (7.8 mg).

HPLC: 99.1%; Shimadzu LC-6A, YMC S3 ODS (6.0 X 150 mm); flow rate of 1.5 mL/min; detection at 220nm; gradient elution 0-100% B over 30 minutes (A = 90% H₂O, 10% MeOH, 0.2% H₃PO₄, and B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄); retention time = 23.4 minutes.

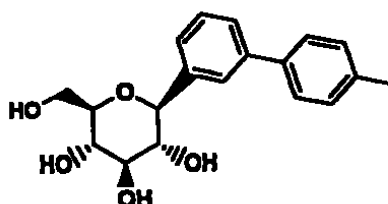
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.4-3.5 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.74 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, s)

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 14.9, 35.1, 35.1, 55.7, 62.5, 71.2, 75.8, 79.6, 80.3, 82.3, 104.8, 114.7, 117.1, 122.7, 130.7, 134.5, 134.6, 151, 159.3, 161, 171.9

MS (ESI +/-): (M + H)⁺ @ 464; (M - H)⁻ @ 462

25

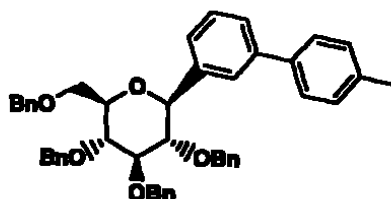
Example 7



30

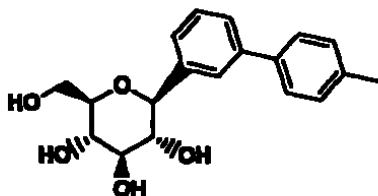
444
448

A.



5 A mixture of Example 3 Part B β -m-bromophenyl-C-glucoside (100 mg, 0.14 mmol), *p*-methylphenylboronic acid (59 mg, 0.43 mmol), Na_2CO_3 (46 mg, 0.43 mmol), and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (153 mg, 0.13 mmol) in 3:1 PhMe/EtOH were stirred under Ar at 80° for 15 hr. After removal of the
10 volatiles using a rotary evaporator, the residue was chromatographed on silica gel. 10:1 hexane/EtOAc eluted the desired title biphenyl C-glucoside (90 mg) as a clear oil.

15 B.



To a -78° stirred CH_2Cl_2 solution (0.4 mL) of Part A
20 tetra-O-benzyl ether (65 mg, 0.09 mmol) under Ar was added 0.37 mL of a 1M BCl_3 in CH_2Cl_2 . After 1 hr, the reaction was quenched with 2 mL of MeOH and allowed to warm to 20°. After adjusting the pH to ~7 with aqueous NaHCO_3 , the suspension was extracted 2x with CH_2Cl_2 . The
25 combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated. The resulting residue, after purification by preparative HPLC using a C18 reverse phase column, yielded 6.6 mg of final title product. (Note the product

500
499

is partially destroyed by the strongly acidic medium generated after the MeOH quench of the BCl₃.)

HPLC retention time: 6.353 min, 100% pure, Zorbax C-18

5 4.6x50mm, 2.5 mL/min, detection at 220nm; 8 min gradient
0-100% B hold 5 min at 100% B. Solvent A: 10% MeOH/H₂O +
0.2 % H₃PO₄. Solvent B: 90% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 1H), 7.53-7.50 (m,
10 3H), 7.39-3.37 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, J= 7.9 Hz), 4.20 (d,
1H, J= 9.3 Hz), 3.89 (dd, 1H, J= 2.2, 11.9 Hz), 3.71 (dd,
1H, J= 5.7, 11.9 Hz), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)
Anal Calcd for C₁₉H₂₁O₅ Low Res MS [M-H] 329

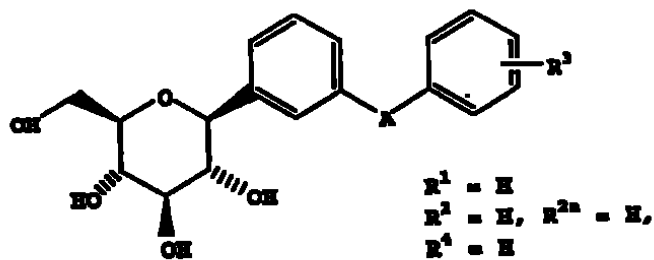
15 Examples 8 to 53

The Examples 8 to 43 compounds set out in the
following Table were prepared employing procedures of
Examples 1 to 7 and reaction Schemes 1 to 8 above. The
Examples 44 to 53 compounds may be prepared employing
20 procedures of Examples 1 to 7 and reaction Schemes 1 to
8. It will be appreciated that compounds wherein A,
which may linked at the ortho, meta, or para position of
the aryl ring attached to the glucoside, may be any one
of (CH₂)_n, O, NH or S, while R¹, R², R^{2a}, R³ and R⁴ may be
25 any of the substituents as defined above may be prepared
employing the procedures of Examples 1 to 7 and reaction
Schemes 1 to 8.

662101-E/85109

501
502

Table 1



Example	A	R ³	Method of Example #	LC/MS or MS (M + H) ⁺
8	CH ₂	4-Me	1	345
9	CH ₂	4-OH	1	347
10	CH ₂	3-Me	2	345
11	CH ₂	H	3	331
12	CH ₂	3-OMe	3	361
13	CH ₂	4-CO ₂ Me	3	389
14	CH ₂	3,4-(OCH ₃ O)	3	375
15	CH ₂	4-CF ₃	3	399
16	CH ₂	4-NHAc	3	388
17	CH ₂	4-SO ₂ Me	3	409
18	CH ₂	4-Ph	3	407
19	CH ₂	4-NHSO ₂ Ph- 4'-Me	3	500
20	CH ₂	4-NHSO ₂ Me	3	424
21	CH ₂	4-CO ₂ H	3	375
22	CH ₂	4- Thiadiazole	3	415
23	CH ₂	4-Tetrazole	3	399
24	CH ₂	4-OCH ₂ Ph- 4'-CN	1	462

662101-E/85109

47
501

25	CH ₂	4-OCHF ₂	1	397
26	CH ₂	4-iPr	3	373
27	CH ₂	2-iPr	3	373
28	CH ₂	4-OnPr	1	389
29	CH ₂	4-Tetrazole-2'-Me	3	413
30	CH ₂	4-Tetrazole-1'-Me	3	413
31	CH ₂	4-OPh	1	423
32	CH ₂	4-nPr	1	373
33	CH ₂	4-nBu	1	387
34	CH ₂	4-SO ₂ Et	1	423
35	CH ₂	4-SO ₂ nPr	1	437
36	CH ₂	4-SO ₂ Ph	3	471
37	Bond	H	7	317
38	Bond	3-Me	7	331
39	Bond	4-MeO	7	347
40	(CH ₂) ₂	H	1	343 (M-H)
41	(CH ₂) ₂	4-Me	1	357 (M-H)
42	Bond (para link)	H	7	317
43	CH ₂ (ortho link)	H	1	331
44	(CH ₂) ₃	H	1	
45	(CH ₂) ₃	4-Me	1	

60158773.101299

A3
502

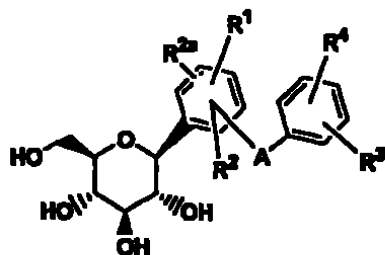
46	O	H	Scheme 6	
47	O	4-Me	Scheme 6	
48	O	4-Et	Scheme 6	
49	O	4-MeS	Scheme 6	
50	NH	H	Scheme 7	
51	NH	4-Me	Scheme 7	
52	S	H	Scheme 8	
53	S	4-Me	Scheme 8	

662101-E/85109

503

What is Claimed:

1. A compound having the structure



wherein

- 5 R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR⁵, lower alkyl, CF₃, OCF₃, or halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a} together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

- 10 R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a}, OAryl, OCH₂Aryl, lower alkyl, cycloalkyl, CF₃, -OCHF₃, -OCF₃, halogen, -CN, -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Aryl, 15 or a five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂, or R^3 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , and R^{5g} are independently lower alkyl;

- 25 R^6 and R^{6a} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl, cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the nitrogen to which they are attached form an annelated five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂,

A is O, S, NH, or $(CH_2)_n$ where n is 0 - 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, all stereoisomers thereof, and a prodrug ester thereof; with the proviso that where A is $(CH_2)_n$ where n is 0,1,2, or 3 or A is O, and at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is OH or OR^5 , then at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is CF_3 , OCF_3 , or $OCHF_2$ and/or at least one of R^3 and R^4 is CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Aryl$, $Aryl$, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Aryl$.

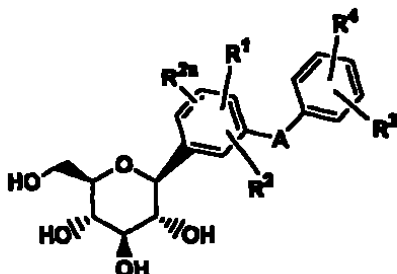
10

2. The compound as defined in Claim 1 with the proviso that where A is $(CH_2)_n$ where n is 0,1,2, or 3 or A is O, and at least one of R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 and R^4 is OH or OR^5 , then at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is CF_3 , OCF_3 , or $OCHF_2$ and/or at least one of R^3 and R^4 is CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Aryl$, $Aryl$, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Aryl$.

15

3. The compound as defined in Claim 1 having the structure

20



4. The compound as defined in Claim 1 wherein A is $(CH_2)_n$.

25

5. The compound as defined in Claim 3 wherein A is CH_2 or O or S.

302
504

505

6. The compound as defined in Claim 1 wherein A is CH_2 or O or S;

R^1 , R^2 and R^{2a} are independently selected from H or OCHF_2 , or two of R^1 , R^2 and R^{2a} are H and the other is OCHF_2 ;

R^3 and R^4 are independently selected from alkyl, alkoxy, CHF_2O , R^{5a}S , OH, R^{5a}O , CO_2R^{5b} , -3,4-(O- CH_2 -O)-, CF_3 ,

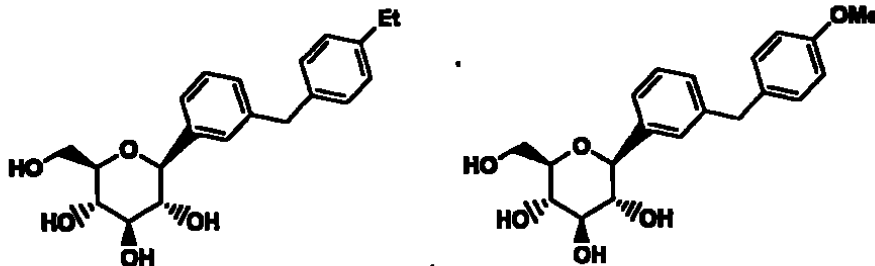
$\text{R}^{5c}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, R^{5d}SO_2 , Aryl, Aryl $\text{SO}_2\text{NH}-$, $\text{R}^{5d}\text{SO}_2\text{NH}-$, CO_2H , thiadizole, tetrazole, Aryl- $\text{CH}_2\text{O}-$, CF_3O , Aryloxy, or H.

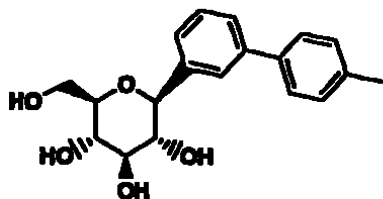
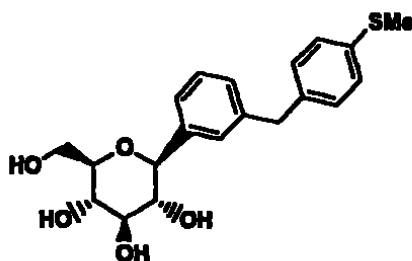
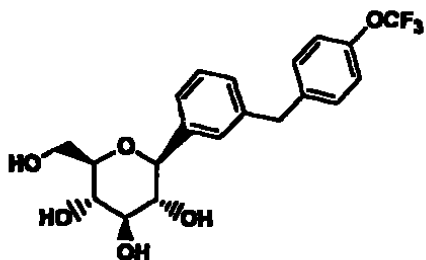
7. The compound as defined in Claim 6 wherein A is CH_2 , R^1 , R^2 and R^{2a} are each H, R^3 is H, R^4 is alkyl, R^{5a}O , CHF_2O , CF_3O or R^{5a}S .

8. The compound as defined in Claim 3 where A is CH_2 , R^1 , R^2 and R^{2a} are each H, and one of R^3 and R^4 is alkyl, and the other is H.

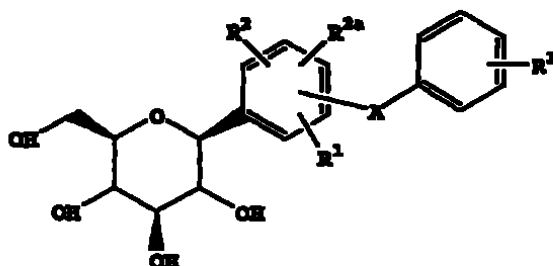
9. The compound as defined in Claim 3 wherein A is CH_2 , R^1 , R^2 and R^{2a} are each H, R^3 is H, and R^4 is 4- C_2H_5 .

10. The compound as defined in Claim 3 having the structure



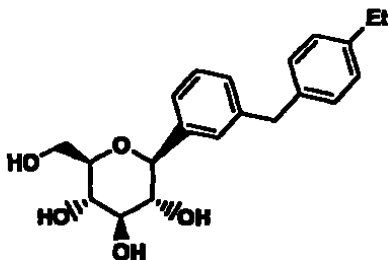
308
500

11. The compound as defined in Claim 1 having the structure set out as follows:



- where A is CH₂ and meta to the glucoside, R¹, R² and R^{2a} are each H, unless indicated otherwise, R³ is as follows:
- 10 4-Me, 4-OH, 3-Me, H, 3-OMe, 4-CO₂Me, 3,4-(OCH₂O), 4-CF₃, 4-NHAc, 4-SO₂Me, 4-Ph, 4-NHSO₂Ph-4'-Me, 4-NHSO₂Me, 4-CO₂H, 4-Thiadiazole, 4-Tetrazole, 4-OCH₂Ph-4'-CN, 4-OCF₃, 4-ⁱPr, 2-ⁱPr, 4-OⁿPr, 4-Tetrazole-2'-Me, 4-Tetrazole-1'-Me, 4-OPh, 4-ⁿPr, 4-ⁿBu, 4-SO₂Et, 4-SO₂ⁿPr, 4-SO₂Ph, H (A is a bond), 3-Me (A is a bond), 4-MeO (A is a bond), H (A is (CH₂)₂), 4-Me (A is (CH₂)₂), H (A is ortho CH₂), H (A is para bond).
- 15

12. The compound as defined in Claim 1 having the structure
- 20

200
507

13. A pharmaceutical combination comprising an antidiabetic agent and/or a hypolipidemic agent and a compound as defined in Claim 1.

5

14. The combination as defined in Claim 13 wherein the antidiabetic agent is a biguanide, a sulfonylurea, a glucosidase inhibitor, a thiazolidinedione, an insulin sensitizer, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1), insulin, on aP2 inhibitor, a PPAR α/γ dual agonist, a PPAR α agonist, or a PPAR γ agonist and/or maglitinide.

15. The combination as defined in Claim 14 wherein the antidiabetic agent is metformin, glyburide, glimepiride, glipyrider, glipixide, chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, and/or insulin.

16. The combination as defined in Claim 13 wherein the hypolipidemic agent is an MTP inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, an HMG CoA reductase inhibitor, a fibric acid derivative, an ACAT inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, an ileal Na⁺/bile cotransporter inhibitor, a bile acid sequestrant and/or nicotinic acid or a derivative thereof.

17. The combination as defined in Claim 13 wherein the hypolipidemic agent is pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin or atavastatin.

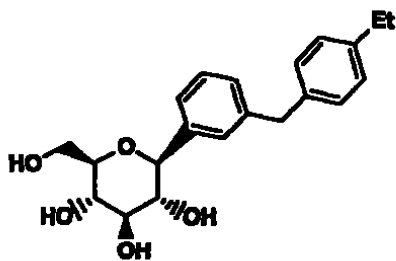
60158773.101259

308

18. The combination as defined in Claim 13 wherein the glucoside compound is present in a weight ratio to the antidiabetic agent or hypolipidemic agent within the range from about 0.01:1 to about 300:1.

19. A method for treating diabetes, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, wound healing, insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, or elevated blood levels of free fatty acids or glycerol, hyperlipidemia, obesity, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, hypertension, or for increasing high density lipoprotein levels, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

20. The method as defined in Claim 19 where the compound as defined in Claim 1 has the structure

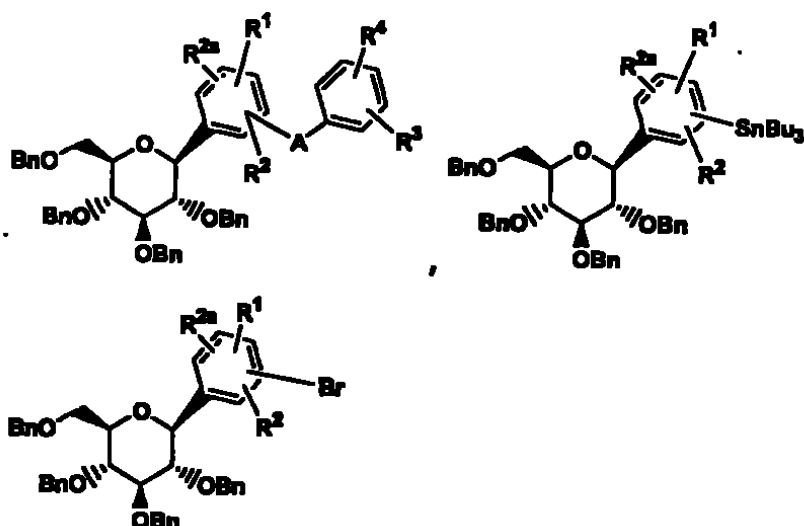


21. A method for treating type II diabetes which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1 alone or in combination with another antidiabetic agent and/or a hypolipidemic agent.

6015873-101299

509

22. A compound having the structure



wherein

- 5 R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR^5 , lower alkyl, CF_3 , OCF_3 , or halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a} together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;

- 10 R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a} , OAr^{yl} , OCH_2Ar^{yl} , lower alkyl, cycloalkyl, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Ar^{yl}$, Ar^{yl} , $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Ar^{yl}$,
15 or a five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 , or R^3 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may
20 contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;

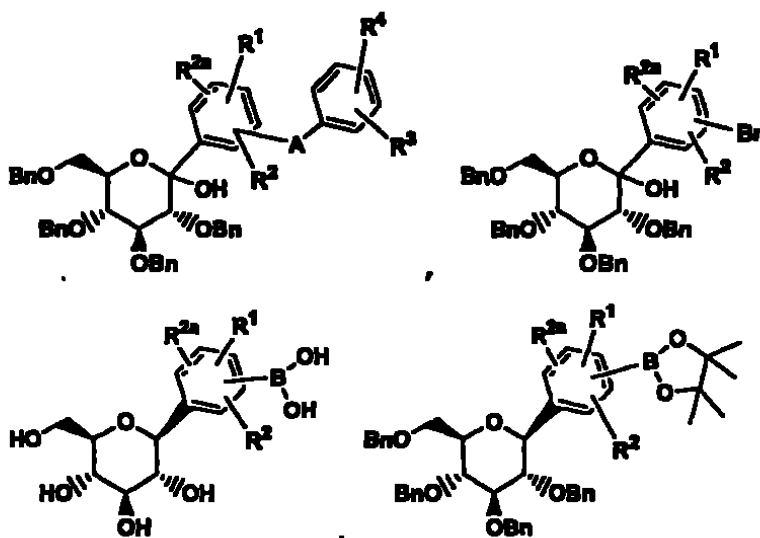
R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5e} , R^{5f} , and R^{5g} are independently lower alkyl;

- 25 R^6 and R^{6a} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl, cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the nitrogen to which they are attached form an annelated

five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂,

A is O, S, NH, or (CH₂)_n where n is 0 - 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, all stereoisomers thereof, and a prodrug ester thereof with the proviso that where A is (CH₂)_n where n is 0,1,2, or 3 or A is O, and at least one of R¹, R², R^{2a}, R³ and R⁴ is OH or OR⁵, then at least one of R¹, R², and R^{2a} is CF₃, OCF₃, or OCHF₂ and/or at least one of R³ and R⁴ is CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Aryl;

or a compound of the structure



wherein

R¹, R² and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR⁵, lower alkyl, CF₃, OCF₃, or halogen, or two of R¹, R² and R^{2a} together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

R³ and R⁴ are independently hydrogen, OH, OR^{5a}, OAryl, OCH₂Aryl, lower alkyl, cycloalkyl, CF₃, -OCHF₂,

A2
511

-OCF₃, halogen, -CN, -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR⁶R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Aryl, Aryl, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Aryl, or a five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂, or R³ and R⁴ together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

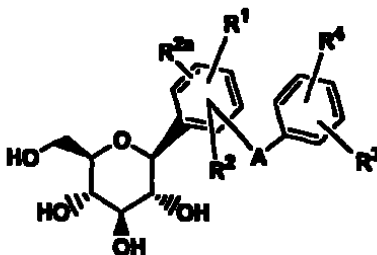
10 R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5e}, R^{5f}, and R^{5g} are independently lower alkyl;

R⁶ and R^{6a} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl, cycloalkyl, or R⁶ and R^{6a} together with the nitrogen to which they are attached form an annelated
15 five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

A is O, S, NH, or (CH₂)_n where n is 0 - 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, all
20 stereoisomers thereof, and a prodrug ester thereof.

C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS AND METHODAbstract of the Disclosure

SGLT2 inhibiting compounds are provided having the
5 formula



where

R^1 , R^2 , and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR^5 , lower alkyl, CF_3 , OCF_3 , halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a}
10 together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle;

R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a} , OAr^{yl} , OCH_2Ar^{yl} , lower alkyl, cycloalkyl, CF_3 , $-OCHF_2$,
15 $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Ar^{yl}$, Ar^{yl} , $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Ar^{yl}$, or a five, six or seven membered heterocycle, or R^3 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or
20 heterocycle;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , and R^{5f} are independently lower alkyl;

R^6 and R^{6a} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl, cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the
25 nitrogen to which they are attached form an annelated five, six or seven membered heterocycle;

A is O, S, NH, or $(CH_2)_n$ where n is 0 - 3.

--

A method is also provided for treating diabetes and related diseases employing an SGLT2 inhibiting amount of the above compound alone or in combination with another antidiabetic agent or a hypolipidemic agent.

5

60158773.101299

POWER OF ATTORNEY
FOR PROVISIONAL APPLICATION

5/2
J/4

Attorney's Docket Number LA0049*

Bruce Ellsworth, William N. Washburn, Philip Michael Sher and Gang Wu, named inventor(s)
of the provisional application for United States Patent for C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2
INHIBITORS AND METHOD



a copy of which is attached hereto



having Application No. _____ filed _____, 1999

do(es) hereby appoint Burton Rodney, Reg. No. 22,076, Stephen B. Davis, Reg. No. 26,693,
Suzanne E. Babajko, Reg. No. 32,880, Barry J. Marenberg, Reg. No. 40,715, Joan E. Switzer,
Reg. No. 34,740 and Ronald S. Hermenan, Reg. No. 34,620, Post Office Box 4000, Princeton,
New Jersey, 08543-4000; all of Bristol-Myers Squibb Company, my agents and/or attorneys to
prosecute this application and to transact all business in the Patent and Trademark Office
connected herewith.

Please send correspondence to:

Burton Rodney
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, N.J. 08543-4000

Direct telephone calls to:

(609) 252-4336

Date: 10/8/99

Bruce Ellsworth

Type or print inventor's name

Bruce A. Ellsworth

Inventor's signature

7 Glenview Drive

Post Office address

Princeton, NJ 08540



Added page(s) for signature(s) by additional named inventors.

60158773.101299

575

Date: October 8, 1999William N. Washburn

Type or print inventor's name

William N. Washburn

Inventor's signature

120 Pleasant Valley Road

Post Office address

Titusville, NJ 08560Date: October 8, 1999Philip Michael Sher

Type or print inventor's name

Philip Michael Sher

Inventor's signature

18 Mifflin Court

Post Office address

Plainsboro, NJ 08536Date: October 8, 1999Gang Wu

Type or print inventor's name

Gang Wu

Inventor's signature

616 East Melissa Circle

Post Office address

Yardley, PA 19067

60158773.101299

516

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A QUIENES PUEDA LLEGAR LA PRESENTE:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Junio 21, 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA A LA MISMA SE ENCUENTRA UNA COPIA AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS, DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE ABAJO IDENTIFICADA, QUE CUMPLE CON LOS REQUISITOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION CONFORME A LA 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/158,773

FECHA DE PRESENTACION: *Octubre 12, 1999*

(SELLO)

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS


N. WOODSON

Oficial de Certificaciones

577

HOJA DE CUBIERTA DE LA SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para llenar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo la CFR 37 1.53 (c)

Número de documento: 1/1049PV	Tipo un signo de más (+) dentro de este cuadro		+
INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)			
ULTIMO NOMBRE	PRIMER NOMBRE	INICIAL INTERMEDIA	RESIDENCIA (CIUDAD Y CUALQUIER ESTADO O PAIS ANTERIOR)
Ellworth	Bruce		Princeton, NJ, USA
Washburn	William	N	Titusville, NJ, USA
Sher	Philip	M.	Plainsboro NJ, USA
Wu	Gang		Yardley, PA, USA
TITULO DE LA INVENCION (280 caracteres máx)			
INHIBIDORES SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y METODO			
DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA			
BURTON RODNEY PATENT DEPARTMENT BRISTOL-MYERS QUIBB COMPANY PRINCETON, NJ 08543-4000			
PARTES DE LA SOLICITUD ADJUNTAS (Checar todas las que se aplican)			
☒ Especificación 82 Número de páginas		☐ Pequeña declaración total	
☐ Dibujo(s) ☐ Número de Hojas		☐ Otro (especificar)	
CORREO EXPRESS No. EM26026330SUS			
METODO DE PAGO			
☐ El comisionado está con ello autorizado a cargar el cálculo de presentación y el Número de Cuenta de Depósito 19-3880. La cantidad del Calculo de Tasas Provisional es (\$) 150.00. El comisionado está con ello autorizado a cargar cualquier tasa adicional la cual puede ser requerida excepto por la Tasa Publicada, o cualquier crédito de sobre pago a la Cuenta de Depósito 19-3880			

S18 306

Se elabora la invención por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒ NO

☐ SI, el Nombre de la Agencia del Gobierno de U.S. y el número de contrato Gubernamental son: _____

Respetuosamente,

FIRMA: B. Rodney FECHA: 11 Octubre 1999

SIGNO O NOMBRE IMPRESO: Burton Rodney

REGISTRO No. 22.076

TELEFONO No. (609) 252-4336

☐ Los inventores adicionales son mencionados en hojas numeradas de manera separada adjuntas a esta.

INHIBIDORES SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y METODO**Campo de la Invención**

5 La presente invención se refiere a glucósidos
de C-arilo, los cuales son inhibidores de los
transportadores de glucosa dependientes del sodio,
encontrados en el intestino y el riñón (SGLT2) y a un
método para el tratamiento de la diabetes,
10 especialmente la diabetes del tipo II, así también
como hiperglicemia, hiperinsulinemia, obesidad,
hipertrigliceridemia, arteroesclerosis y padecimientos
relacionados, empleando tales glucosidos de C-arilo
solos o en combinación con otro tipos de agente
15 antidiabéticos.

Antecedentes de la Invención

Aproximadamente 100 millones de personas
20 alrededor del mundo sufren de la diabetes tipo II
(NIDDM), la cual se caracteriza por la hiperglicemia
debido a la producción de glucosa hepática excesiva y
a la resistencia a la insulina periférica, la causa
origen por la cual son todavía desconocidas. La
25 hiperglicemia está considerada como el mayor factor

de riesgo para el desarrollo de complicaciones diabéticas, y es como se contribuye directamente al deterioro de la secreción de la insulina vista en NIDDM avanzada. La normalización de la glucosa del plasma en pacientes NIDDM podrá ser prescrita para mejorar la acción de la insulina, y para equilibrar el desarrollo de las complicaciones diabéticas. Un inhibidor del transportador de la glucosa SGLT2 que depende del sodio en el riñón, podrá esperarse ayude en la normalización de los niveles de glucosa en el plasma, y quizás del peso corporal, mediante el incremento de la excreción de la glucosa.

El desarrollo de nuevos agentes antidiabéticos, seguros y oralmente activos, es también deseado para complementar la existencia de terapias, incluyendo las sulfonilureas, tiazolidinodionas, metformina e insulina, y para evitar el potencial de los efectos colaterales asociados con el uso de estos otros agentes.

La hiperglicemia es una marca de contraste de la diabetes tipo II (NIDDM); que consiste del control de los niveles de glucosa en el plasma en la diabetes, que pueden equilibrar el desarrollo de complicaciones diabéticas y fallas de la células beta observadas en padecimientos avanzados. La glucosa del plasma es

521 323

normalmente filtrada en el riñón en el glomérulo y activamente reabsorbida en el túbulo proximal. El SGLT2 parece ser el transportador principal responsable para la recaptación de la glucosa en este sitio. El inhibidor específico de SGLT la folorizina o los análogos estrechamente relacionados inhiben este proceso de recaptación en los roedores y perros diabéticos, que resulta en la normalización de los niveles de glucosa en el plasma al promover la secreción de glucosa sin efectos hipoglicémicos colaterales. El tratamiento de término largo (6 meses) de ratas Zucker diabéticas, con un inhibidor SGLT2 se ha reportado por mejorar la respuesta de la insulina a la glicemia, mejorar la sensibilidad de la insulina y retardar el inicio de la nefropatía y neuropatía en estos animales, sin patología detectable en el riñón y sin desequilibrio de electrolitos en el plasma. La inhibición selectiva de SGLT2 en pacientes diabéticos podrá esperarse normalice la glucosa en el plasma, incrementado la excreción de la glucosa en la orina, con ello mejorando la sensibilidad a la insulina, y retardando el desarrollo de complicaciones diabéticas.

Noventa por ciento de la recaptación de la glucosa en el riñón ocurre en las células epiteliales del segmento temprano S1 del túbulo proximal cortical

532 24

renal, y el SGLT2 es parecido al transportador principal responsable de esta recaptación. El SGLT2 es una proteína de 672 aminoácidos que contiene 14 segmentos que se extienden sobre la membrana de los 5. tubulos proximales renales. La especificidad del sustrato, dependencia del sodio, y localización del SGLT2 son consistentes con las propiedades de la alta capacidad, baja afinidad, transportador de glucosa dependiente del sodio, previamente caracterizado en 10 los tubulos proximales corticales del riñón humano. Además, los estudios de disminución híbrida implican al SGLT2 como el cotransportador de Na^+ /glucosa predominante en el segmento S1 del túbulo proximal, puesto que virtualmente toda la actividad del 15 transporte de glucosa dependiente del Na que se codifica en el ARNm del córtex de riñón de rata está inhibida por un oligonucleótido antisentido específico al SGLT2 de rata. El SGLT2 es un gen candidato para algunas formas de glucosuria animal, una anomalía 20 genética en la cual la reabsorción de la glucosa renal está deteriorada a varios grados. Ninguno de estos síndromes investigados a la fecha mapea el locus o sitio SGLT2 en el cromosoma 16. Sin embargo, los estudios de SLGTS de roedores altamente homólogos, 25 implican fuertemente al SGLT2 como el principal

transportador renal dependiente del sodio de la glucosa y sugieren que el sitio o locus de la glucosuria que ha sido mapeado, codifique un regulador SGLT2. La inhibición de SGLT2 podrá ser predicha para regular los niveles de glucosa en el plasma vía la excreción de glucosa incrementada en pacientes diabéticos.

El SGLT1, otro cotransportador de glucosa dependiente del Na, que es 60% idéntico al SGLT2 al nivel de aminoácido, está expresado en el intestino delgado y en el segmento S3 más distal del tubulo proximal renal. Debido a sus similitudes de secuencia, el SGLT1 y SGLT2 humanos son bioquímicamente distinguibles. Para el SGLT1, la proporción molar de Na⁺ a glucosa transportada es 2:1, mientras para SGLT2, la proporción es 1:1. El K_m para Na⁺ es 32 y 250-300 mM para SGLT1 y SGLT2, respectivamente. Los valores K_m para la captación de la glucosa y el análogo α-metil-D-glucopiranosido (AMG) de glucosa no metabolizable, son similares para SGLT1 y SGLT2, es decir, 0.8 y 1.6 mM (glucosa) y 0.4 y 1.6 mM (AMG) para los transportadores SGLT1 y SGLT2, respectivamente. Sin embargo, los dos transportadores varían en sus especificidades de sustrato para los azúcares, tal como galactosa, la cual es el sustrato

524 30

para SGLT1 solamente.

La administración de florizina, un inhibidor específico de la actividad SGLT, proporciona una prueba del concepto *in vivo* mediante la promoción de la excreción de la glucosa, disminución rápida y alimentación de la glucosa del plasma, y que promueve la utilización de la glucosa sin efectos colaterales hipoglicémicos en varios modelos de roedores diabéticos y en un modelo de diabetes canina. No se han observado efectos adversos en el balance del ión del plasma, función renal o morfología renal, como una consecuencia del tratamiento con florizina en ya dos semanas. Además, no se han observado efectos adversos o hipoglicémicos cuando se administra la florizina a animales normales, debido a la presencia de la glicosuria. La administración de un inhibidor de SGLTs renal por un periodo de 6 meses (Tanabe Seiyaku) se reportó que mejorar rápidamente y alimentar la glucosa del plasma, mejorar la secreción de insulina y la utilización en modelos de ratas NIDDM obesas, y equilibrar el desarrollo de la nefropatía y neuropatía en la ausencia de efectos colaterales hipoglicémicos o renales.

La florizina misma no es atractiva como un fármaco oral, puesto que es un inhibidor SGLT1/SGLT2

525 527

no específico que es hidrolizado en los intestinos a sus floretina aglicona, el cual es un inhibidor potente del transporte de glucosa facilitado. La inhibición concurrente de los transportadores que facilitan la glucosa (GLUTs) es indeseable puesto que tales inhibidores podrán esperarse exacerben la resistencia a la insulina periférica así como también, promuevan la hipoglicemia en el CNS. La inhibición de SGLT1 podrá también tener serias consecuencias adversas como se ilustra por el síndrome hereditario de la malabsorción de la glucosa/galactosa (GMC), en el cual, las mutaciones en el cotransportador SGLT1 resultan en el deterioro de la captación de la glucosa en el intestino, y que amenazan la vida con diarreas y deshidratación. Las diferencias bioquímicas entre el SGLT2 y SGLT1, así como también el grado de divergencia de secuencia entre ellos, permite la identificación de los inhibidores SGLT2 selectivos.

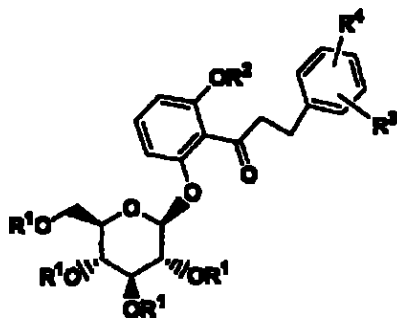
Los síndromes de la glucosuria familiar son condiciones en el cual el transporte de glucosa intestinal y el transporte renal de otros iones y aminoácidos son normales. Los pacientes de glucosuria familiar parecen desarrollarse normalmente, tienen niveles de glucosa en el plasma normales, y parecen no sufrir mayores deficiencias de salud como una

consecuencia de su alteración, debido algunas veces a los niveles completamente altos (110-114 g/diariamente) de glucosa excretada. Los síntomas principales evidentes en estos pacientes incluyen polifagia, poliuria y polidipsia, y los riñones parecen ser normales en estructura y función. Así, a partir de la evidencia disponible hasta ahora, los defectos en la recaptación renal de la glucosa parecen tener consecuencias negativas a largo plazo mínimas en individuos de otro modo normales.

Las siguientes referencias describen inhibidores SGLT2 de glucosidos de O-arilo para el tratamiento de la diabetes.

La EP 598359A1 (también JP 035988) (Tanabe Seiyaku), describen compuestos de la siguiente estructura A

A



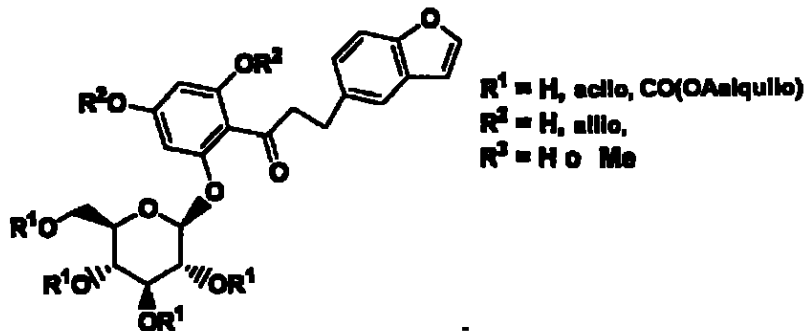
R¹ = H, acilo,
R² = H, Me
R³, R⁴ pueden ser una variedad de sub-
stituyentes

S27-329

La EP 0850948A1 describe estructuras de los
siguientes géneros B

B

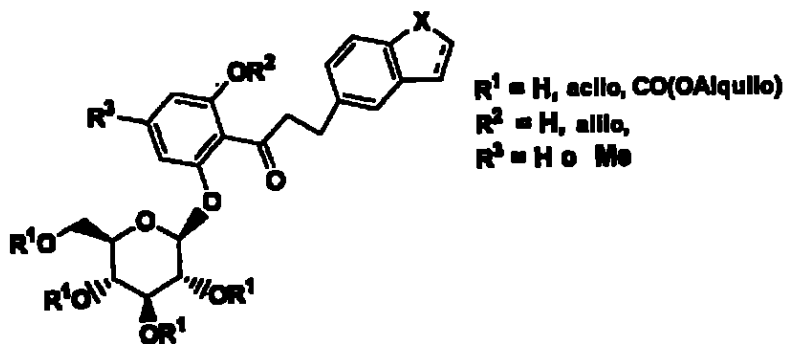
5



10

La JP 09188625A se expande sobre a estructura
B para incluir ejemplos de B en donde R3 es H y en
donde el anillo de 5 elementos es saturado así como
también las contrapartes de los benzotiofenos (O = S)
e indenos (O = CH2).

20

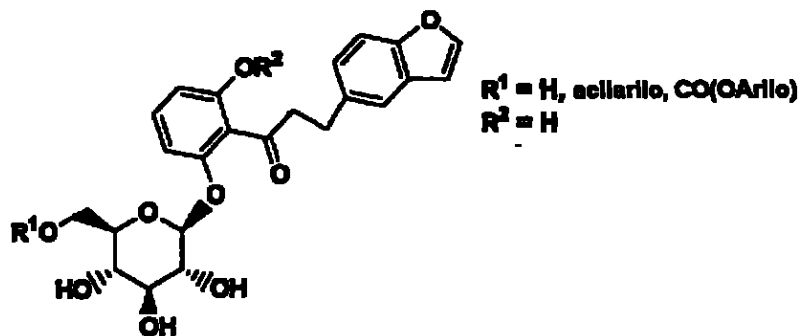


25

530
528

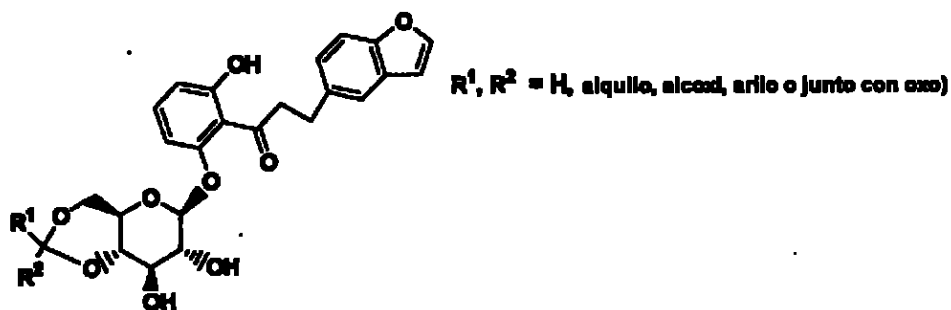
La JP 09124685A se expande sobre la estructura B para $R^3 = H$ para incluir derivados de hidroxilo C6 monoacilado, en donde el grupo acilo es un ácido carboxílico benzoico o piridilo sustituido o un uretano generado a partir del fenol correspondiente.

10

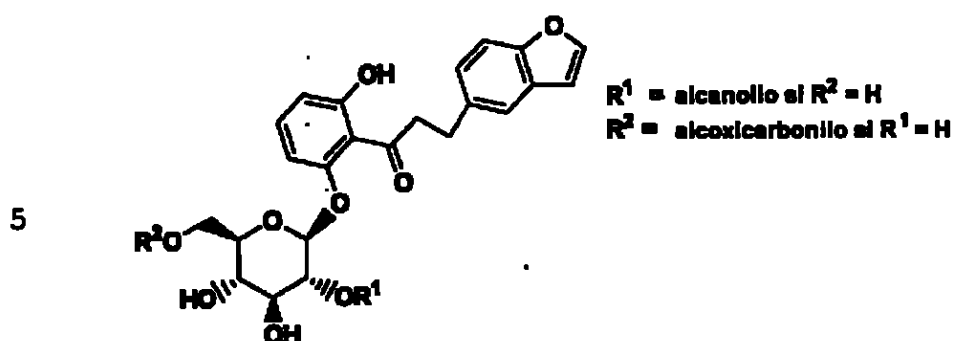


La JP 09124684 describe derivados de la estructura B

20



La EP 773226-A1 describe derivados de la estructura B

531
029

La JP 08022706-A describe derivados de la
 10 estructura A, en donde varias combinaciones de la
 glucosa del hidroxilo son acilados y parecen ser
 similares a la EP 598359A1.

La EP 684254-A1 parece abarcar derivados de
 15 la estructura B descrito en la JP 09188625A.

Otras discusiones y publicaciones la cuales
 describen inhibidores de SGLT2 son como sigue:

K. Tsujihara, et al, Chem. Pharm. Bull. 44,
 1174-1180 (1996).

20 M. Hongu et al, Chem. Pharm. Bull. 46, 22-33
 (1998).

M. Hongu et al, Chem. Pharm. Bull. 46, 1545-
 1555 (1998).

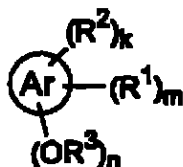
A. Oku et al, Diabetes, 48, 1794-1980 (1999).

25 La JP 10245391 (Dainippon) describe 500

532
530

estructuras como agentes hipoglicémicos para el tratamiento de la diabetes. Estos son O-glucosidos de cumarinas hidroxiladas.

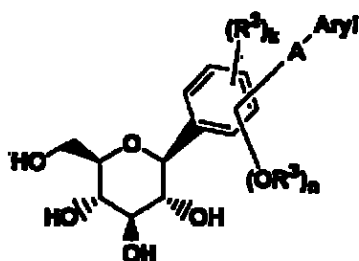
5 La WO 98/31697 describe compuestos de la estructura



10

En donde Ar incluye entre otros, fenilo, bifenilo, difenilmetano, difeniletano y difeniléter, y R^1 es un glucosido, R^2 es H, OH, amino, halógeno, carboxi, alquilo, cicloalquilo, o carboxamido, y R^3 es hidrógeno, alquilo, o acilo, y k, m, y n, son independientemente 1- 4. Una subserie de compuestos descritos en W0 98/31697 contiene compuestos de las siguientes estructuras

20



A es O o $(CH_2)_x$ donde $x = 0-3$

R^3 es hidrógeno, alquilo o grupo acilo donde n es 1-4

R^2 es hidrógeno, alquilo, OH, NH_2 , halógeno, CO_2H o carboxamida donde k es 1-4

25

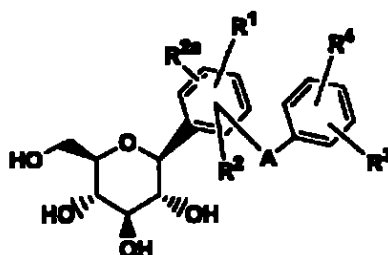
los cuales están descritos para usarse en el tratamiento o prevención de padecimientos inflamatorios, padecimientos autoinmunes, infecciones, cáncer, y metástasis del cáncer, alteraciones de
5 reperfusión, trombosis, úlceras, heridas o lesiones, osteoporosis, diabetes melitus, arteroesclerosis, entre otros.

10

Descripción de la Invención

De conformidad con la presente invención, se proporcionan compuestos de glucosidos de C-arilo, los cuales tienen la estructura I

15



20

en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo inferior, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos
25 a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo

53
532

o heterociclo de cinco, seis o siete elementos, deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

5 R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a}, Oarilo, OCH₂arilo, alquilo inferior, cicloalquilo, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halógeno, -CN, -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR⁶R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo, o
10 un heterociclo de cinco, seis o siete elementos, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂, ó R³ y R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o
15 siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

 R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5e}, R^{5f}, y R^{5g} son independientemente alquilo inferior;

20 R⁶ y R^{6a}, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el
25 anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

A es O, S, NH o $(CH_2)_n$ en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres de profármacos del mismo.

5 Los compuestos de fórmula I de la invención como se definen anteriormente también incluyen la condición de que A es $(CH_2)_n$ en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al menos, uno de R^1 , R^2 y R^{2a} es OH o OR^5 , entonces, al menos uno de R^1 , R^2 y R^{2a} es CF_3 , OCF_3 , ó
10 $OCHF_2$ y/o al menos uno de R^3 y R^4 es CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ arilo, arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I como se define anteriormente incluyen la condición de
15 que cuando A es $(CH_2)_n$, en donde n es 0, 1, 2, ó 3 ó A es O, y al menos, uno de R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , y R^4 son OH o OR^5 , entonces al menos uno de R^1 , R^2 y R^{2a} son CF_3 , OCF_3 , o $OCHF_2$ y/o al menos uno de R^3 y R^4 es CF_3 , $OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ arilo,
20 arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad como inhibidores de los transportadores de glucosa que dependen del sodio, se encuentran en el intestino y riñón de mamíferos y son empleados en el tratamiento
25 de diabetes y las complicaciones micro y

534

macrovasculares de diabetes, tal como retinopatía, neuropatía, nefropatía, y curación de heridas o lesiones.

La presente invención se proporciona para 5. compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos y a métodos que usan tales compuestos.

Además, se proporciona de conformidad con la presente invención, un método para el tratamiento de 10 diabetes, especialmente diabetes de tipo II, incluyendo complicaciones de diabetes que incluyen retinopatías, neuropatías, nefropatías y curación de heridas, y padecimientos relacionados tales como resistencia a la insulina, hiperglicemia, 15 hiperinsulinemia, niveles elevados en la sangre de ácidos grasos o glicerol, obesidad, hipertrigliceridemia, arteroesclerosis e hipertensión, y para el incremento de los niveles altos de densidad de las lipoproteínas, en donde una cantidad 20 terapéuticamente efectiva de un compuesto de estructura I es administrado a un paciente humano en necesidad del tratamiento.

Además, de conformidad con la presente invención, se proporciona un método para el 25 tratamiento de diabetes y padecimientos relacionados

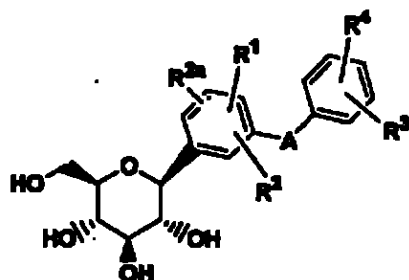
53
555

como se define anteriormente y aquí posteriormente, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto de estructura I y otro tipo de agente antidiabético y/o agente hipolipidémico es administrado a un paciente humano en necesidad de tal tratamiento.

En el método anterior de la invención, el compuesto de estructura I, empleará en una proporción en peso a un agente antidiabético y/o un agente hipolipidémico (dependiendo de su modo de operación) dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente desde aproximadamente 0.1:1 hasta aproximadamente 10:1.

Los compuestos preferidos son los de fórmula IA

15 IA



20

en donde A es CH₂ ó O ó S y están meta ligados al glucosido;

25 R¹, R² y R^{2a} son independientemente

seleccionados a partir de H, o OCHF_2 o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} son H y el otro es OCHF_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, CHF_2O , R^{5a}S , OH, R^{5a}O ,
5 CO_2R^{5b} , -3,4-(OCH_2O), CF_3 ,

R^{5c} C $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---NH---} \end{array}$, R^{5f}SO_2 , arilo, arylSO_2NH ,
 $\text{R}^{5d}\text{SO}_2\text{NH}$, COOH , tiadiazol, tetrazol, $\text{aryl-CH}_2\text{O}$, CF_3O ,
ariloxi o H.

10 Más preferidos son los compuestos de la fórmula I en donde A es CH_2 ;

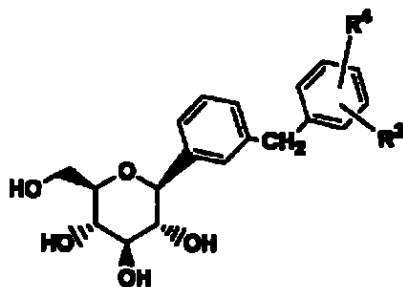
R^1, R^2 y R^{2a} son cada uno H;

R^3 es H;

R^4 es alquilo, R^{5a}O , CHF_2O , CF_3O , o R^{5e}S . Se
15 prefiere que el sustituyente R^4 se ligue a la posición para.

Son más preferidos los compuestos de fórmula I de la estructura IB

20 IB



25

537

en donde uno de R^3 y R^4 es alquilo y el otro es H.

5 Descripción detallada de la Invención

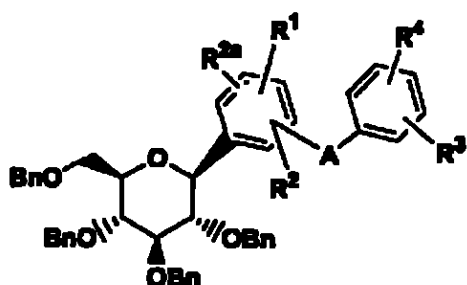
Los compuestos de fórmula I de la invención, pueden ser preparados como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y descripciones de los mismos, en donde las temperaturas están expresadas en
10 grados Centígrados.

Los compuestos de fórmula I en donde A es O ó NH ó $(CH_2)_n$ pueden ser preparados como se muestra en el Esquema I por el tratamiento de los compuestos de fórmula II.

15

II

20



(en donde Bn = bencilo)

con H_2 en la presencia de un catalizador tal como 1) Pd/C empleando un solvente tal como MeOH o
25 EtOH o 2) preferiblemente $Pd(OH)_2$ usando un solvente

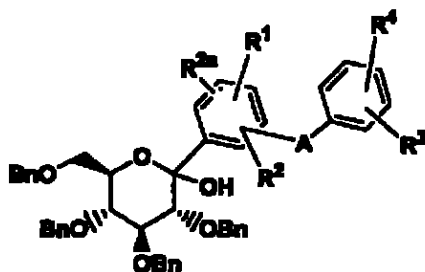
53A
53B

tal como EtOAc. De manera alternativa, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por el tratamiento de los compuestos de fórmula II con un ácido Lewis tal como BBr_3 , BCl_3 , o $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ en un solvente tal como CH_2Cl_2 a -78° .

Los compuestos de fórmula II (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados por el tratamiento de compuestos de fórmula III con silanos tal como Et_3SiH en un solvente tal como MeCN que contiene un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -30° .

III

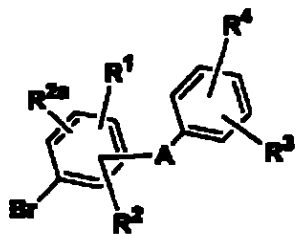
15



Los compuestos de fórmula III (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula IV

IV

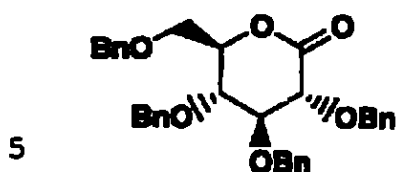
25



39

con un compuesto V.

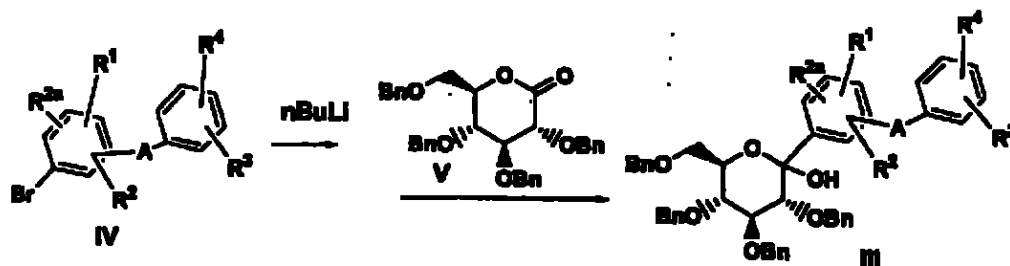
V



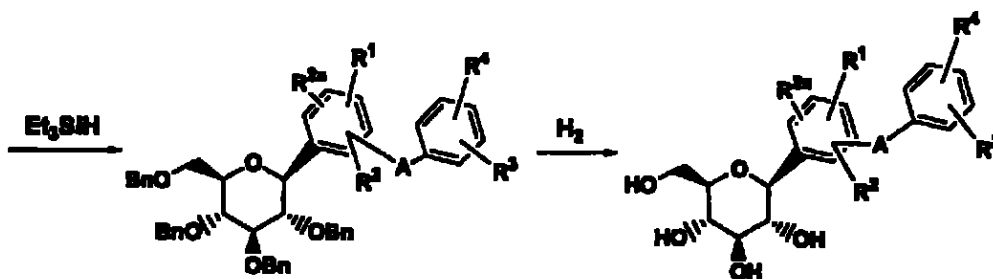
Los compuestos de fórmula IV son activados por el acoplamiento mediante tratamiento con *n*-BuLi o *t*-BuLi a -78° en un solvente tal como THF antes de la adición de la lactona V. La preparación de la lactona V se describe en R. Benhaddou, S Czernecki, et al., *Carbohydr. Res.*, 260 (1994), 243-250.

Esquema 1

15



20



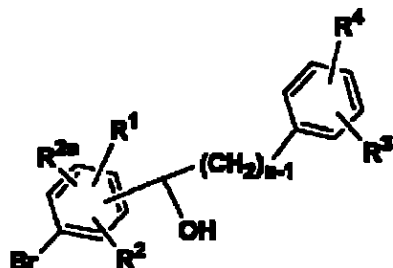
25

34
540

Los compuestos de fórmula IV en donde A es $(CH_2)_n$ en donde $n=1-3$, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 2 por el tratamiento de los compuestos de fórmula VI

5 VI

10

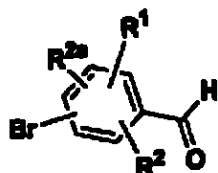


con silanos tal como iPr_3SiH o Et_3SiH en un solvente tal como MeCN o CH_2Cl_2 que contiene un ácido Lewis tal como $BF_3 \cdot Et_2O$ o TFA a -30° a $+20^\circ$.

15

Los compuestos de fórmula VI pueden ser preparados mediante el acoplamiento de bromobenzaldehidos comercialmente disponibles de fórmula VII.

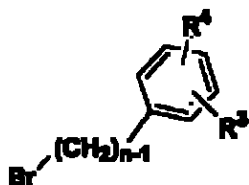
20



con ya sea el derivado organometálico de litio o magnesio de los compuestos de fórmula VIII

25

VIII



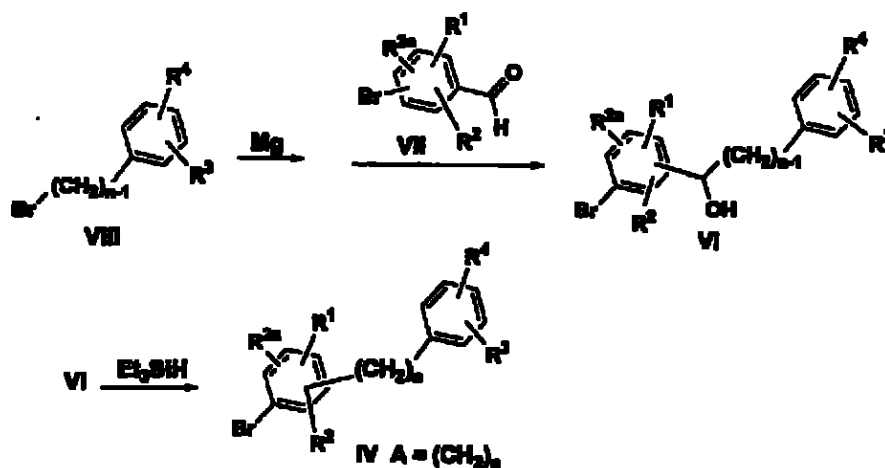
5

en un solvente tal como Et_2O o THF usando condiciones familiares para aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula VIII son ya sea
10 comercialmente disponibles o fácilmente preparados por métodos estándares conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Esquema 2

15

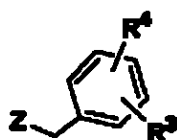


20

25

Los compuestos de fórmula II en donde A es CH₂ pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 3 por el acoplamiento de compuestos comercialmente disponible o fácilmente accesibles de fórmula IX.

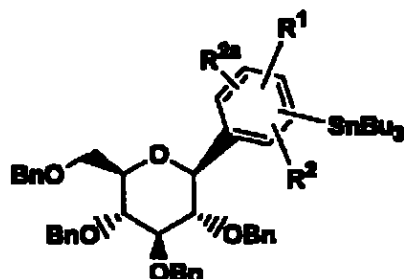
5 IX



10 en donde Z es Br o Cl con compuestos de fórmula X

X

15

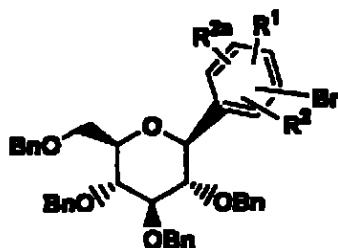


20 mediante el calentamiento de dos componentes en un solvente tal como PhMe en la presencia de un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄.

Los compuestos de fórmula X (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula XI

XI

5

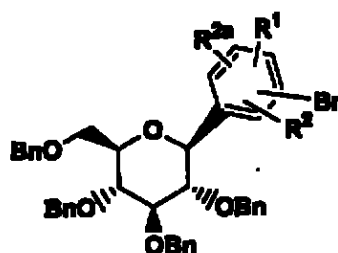


mediante el tratamiento con $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ y un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ en un solvente tal como tolueno.

Los compuestos de fórmula XI (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula XII.

XII

15



20

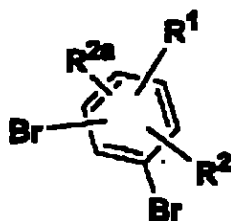
mediante el tratamiento con silanos, tal como $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ o Et_3SiH en un solvente tal como MeCN que contiene un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -30° .

25

Los compuestos de fórmula XII (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante el acoplamiento del compuesto V con el organolitio obtenido después del tratamiento de los compuestos de
5 fórmula XIII.

XIII

10



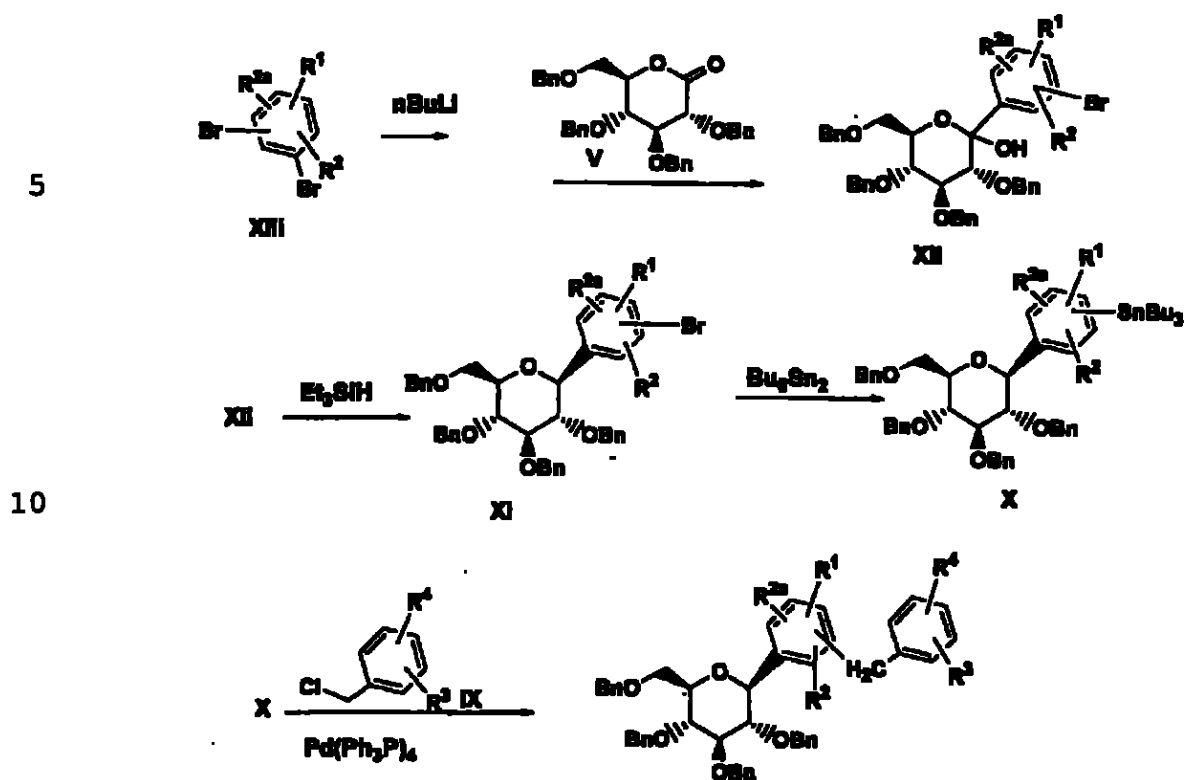
con *n*-BuLi o *t*-BuLi a -78° en THF.

15

20

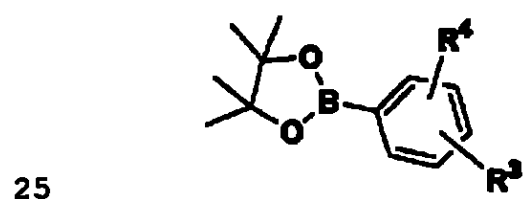
25

Esquema 3



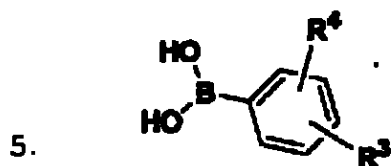
Los compuestos de fórmula II en donde A es un enlace, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 4 mediante el acoplamiento de compuestos de fórmula XI con compuestos de fórmula XIV.

XIV



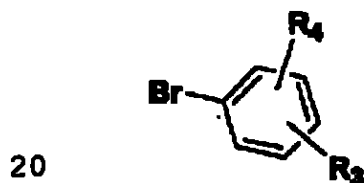
o el ácido borónico XXIII correspondiente.

XXIII



El calentamiento originado por el acoplamiento en la presencia de un catalizador tal como $\text{Pd(PPh}_3)_4$, emplea un solvente tal como PhMe/EtOH 3:1 que contiene Na_2CO_3 . Los compuestos de fórmula XXIII son ya sea comercialmente disponibles o pueden ser preparados después del tratamiento de los compuestos de fórmula XIV con BCl_3 . Los compuestos de fórmula XIV pueden ser preparados por el calentamiento de los compuestos de fórmula XV.

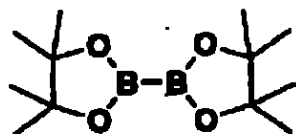
XV



en un solvente tal como DMSO que contiene un catalizador tal como $\text{PdCl}_2\text{.dppf}$ y una base tal como KOAc con el compuesto XVI.

548
547

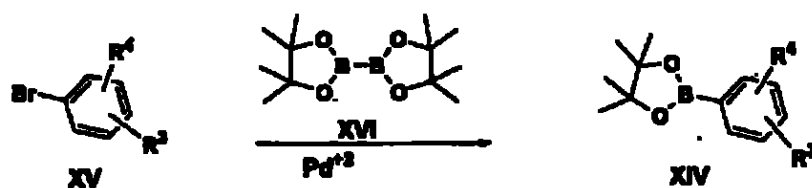
XVI



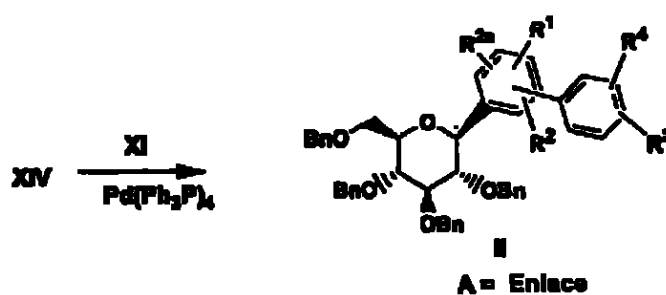
5

Esquema 4

10



15

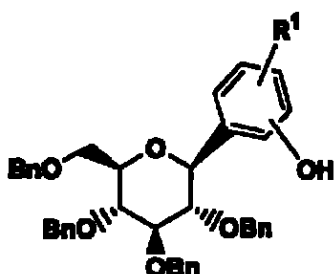


Los compuestos de fórmula II, en donde A = CH₂ y R² = OH, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 5 después del tratamiento secuencial de los compuestos de fórmula XVII.

25

XVII

5

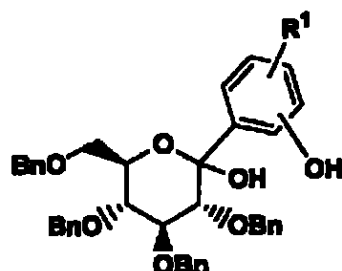


con una base tal como NaH seguido por el calentamiento con los compuestos de fórmula IX en un solvente tal como PhMe.

10 Los compuestos de fórmula XVII pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula XVIII

XVIII

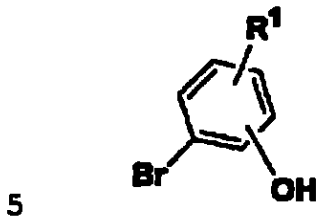
15



20 mediante el tratamiento con silanos tal como Et_3SiH en un solvente tal como MeCN que contiene un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -30° .

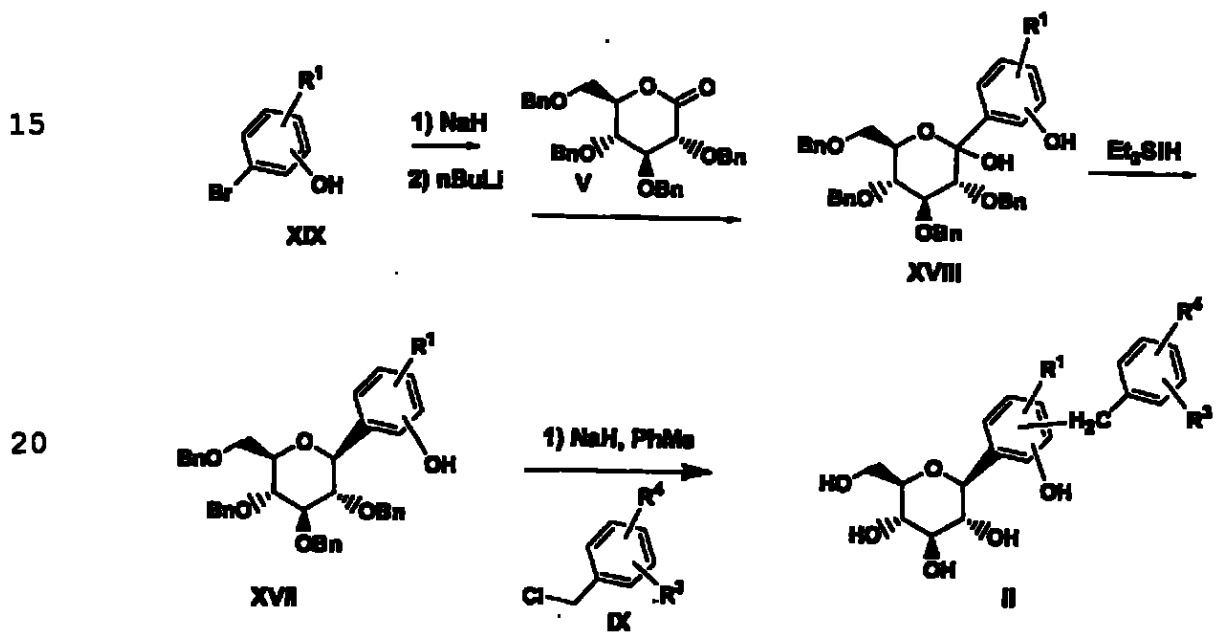
Los compuestos de fórmula XVIII pueden ser preparados mediante el acoplamiento del compuesto de fórmula V con derivados metalados activados de los
25 compuestos de fórmula XIX.

XIX



los cuales son preparados mediante el
tratamiento secuencial con una base tal como NaH, KH,
o KotBu seguido por un alquilatio tal como nBuLi o
10 tBuLi en un solvente tal como THF seco.

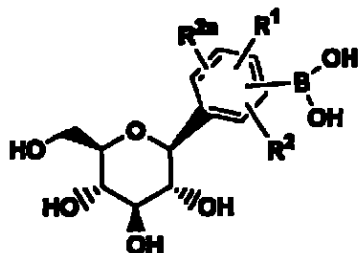
Esquema 5



51
550

Los compuestos de fórmula I, en donde A = O ó NH, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 6 mediante el acoplamiento de los compuestos de fórmula XX

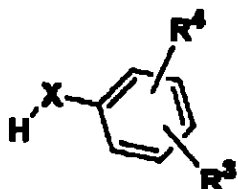
5 XX



10

con compuestos comercialmente disponibles de fórmula XXI en donde X = O ó NH.

XXI



15

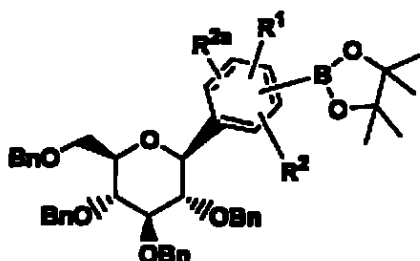
mediante el calentamiento en un solvente tal como piridina que contiene una base tal como Et₃N, un catalizador tal como Cu(OAc)₂ y tamices moleculares.

Los compuestos de fórmula XX (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante el tratamiento de compuestos de fórmula XXII con BCl₃ en un solvente tal como CH₂Cl₂ a -78°.

52
551

XXII

5



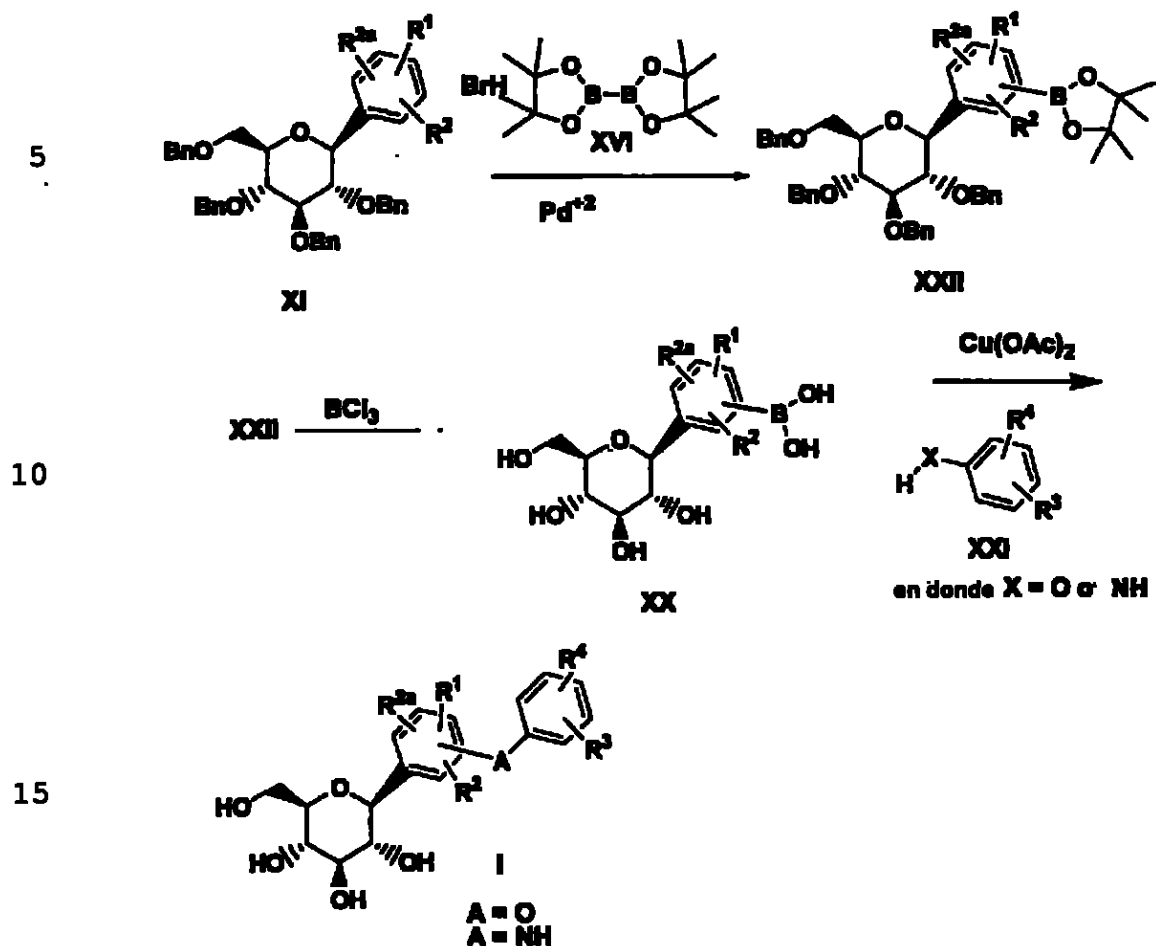
Los compuestos de fórmula XXII (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante el calentamiento de compuestos de fórmula XI con compuestos de fórmula XVI en un solvente tal como DMSO que contiene un catalizador tal como $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ y una base tal como KOAc.

15

20

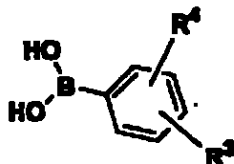
25

Esquema 6



Los compuestos de fórmula IV en donde A es O ó NH pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 7 mediante el acoplamiento de compuestos de fórmula XXIII.

XXIII



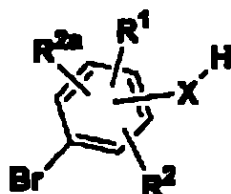
5

con compuestos de fórmula XXIV en donde $X = O$

ó NH

XXIV

10



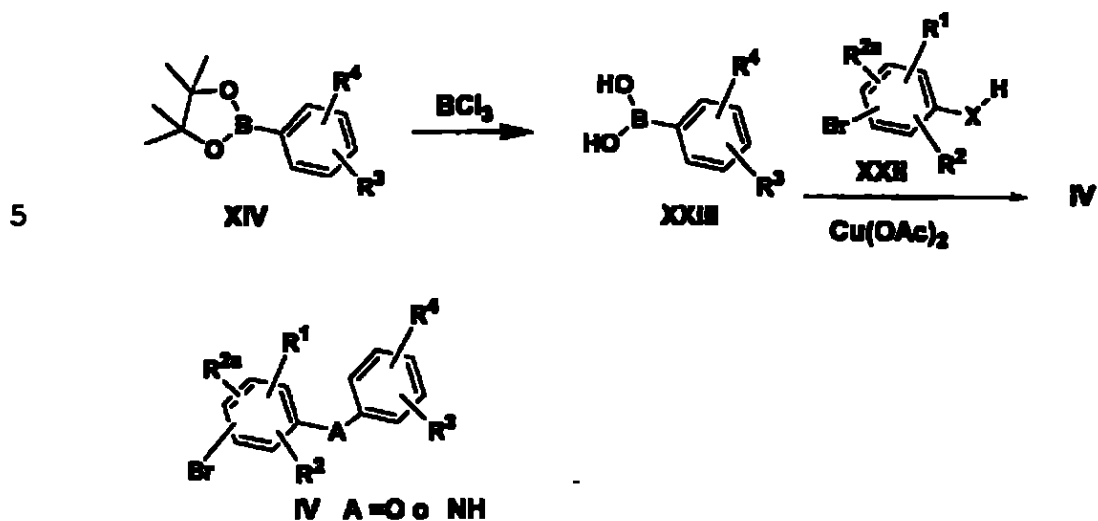
mediante el calentamiento en un solvente tal
15 como piridina que contiene una base tal como Et_3N , un
catalizador tal como $Cu(OAc)_3$, y tamices moleculares.

Los compuestos de fórmula XXIII pueden ser
preparados mediante el tratamiento de compuestos de
fórmula XIV con BCl_3 en un solvente tal como CH_2Cl_2 .

20

25

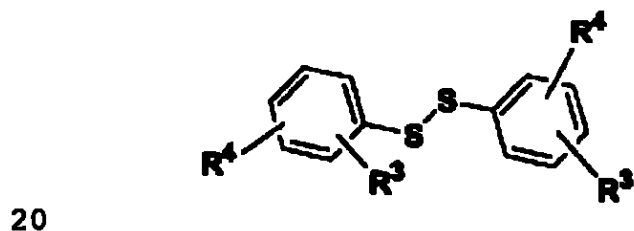
Esquema 7



Los compuestos de fórmula IV en donde A es S pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 8 mediante el acoplamiento de disulfuros de arilo de

15 fórmula XXV.

XXV

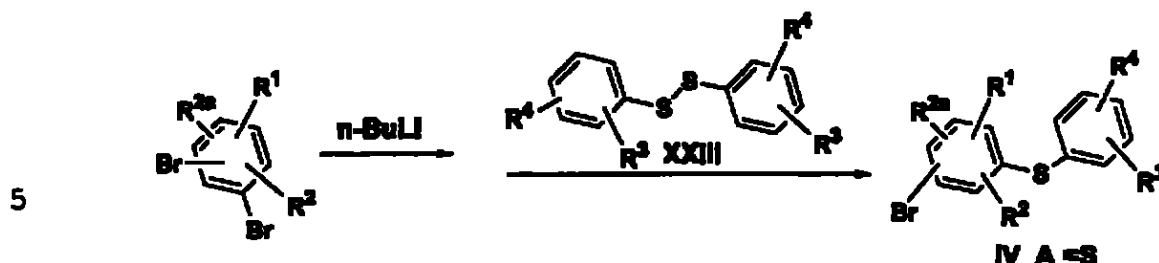


con el organolitio obtenido después de la metalación de los compuestos de fórmula XIII con $n\text{-BuLi}$ o $t\text{-BuLi}$ a -78° en THF.

25

555

Esquema 8



Se listan abajo definiciones de varios
 10 términos usados para describir los compuestos de la
 presente invención. Estas definiciones se aplican a
 los términos como se usan a través de la
 especificación (a menos que se limiten de otro modo en
 los ejemplos específicos) ya sea individualmente o
 15 como parte de un grupo grande.

Se emplean aquí las siguientes abreviaciones:

- Ph = fenilo
- 20 Bn = bencilo
- t-Bu = butilo terciario
- Me = metilo
- Et = etilo
- TMS = trimetilsililo
- 25 TMSN₃ = azida de trimetilsililo

- TBS = terc-butildimetilsililo
 THF = tetrahidrofurano
 Et₂O = éter dietílico
 EtOAc = acetato de etilo
- 5 DMF = dimetilformamida
 MeOH = metanol
 EtOH = etanol
 i-ProH = isopropanol
 HOAc o AcOH = ácido acético
- 10 TFA = ácido trifluoroacético
 i-Pr₂NET = diisopropiletilamina
 Et₃N = trietilamina
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 NaBH₄ = borohidruro de sodio
- 15 LiAlH₄ = hidruro de litio aluminio
 n-BuLi = n-butilitio
 Pd/C = paladio en carbono
 KOH = hidróxido de potasio
 NaOH = hidróxido de sodio
- 20 LiOH = hidróxido de litio
 K₂CO₃ = carbonato de potasio
 NaHCO₃ = bicarbonato de sodio
 EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC =
 clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil
- 25 carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-

557

- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
- HOBT o HOBT.H₂O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- HOAT = 1-Hidroxí-7-azabenzotriazol
- Ph₃P = trifenilfosfina
- 5 Pd(OAc)₂ = acetato de paladio
- (Ph₃P)₄Pd⁰ = tetraquistriifenilfosfina de paladio
- Ar = argón
- N₂ = nitrógeno
- min = minuto(s)
- 10 h o hr = hora(s)
- L = litro
- mL = mililitro
- μL = microlitro
- g = gramo(s)
- 15 mg = miligramos
- mol = moles
- mmol = milimole(s)
- meq = miliequivalente
- RT = temperatura ambiente
- 20 Sat o sat'd = saturada
- aq. = acuoso
- TLC = cromatografía de capa delgada
- HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
- LC/MS = cromatografía líquida de alta
- 25 resolución/espectrometría de masa

558

MS o Mass Spec = espectrometría de masa

NMR = resonancia magnética nuclear

mp = punto de fusión

dppf = difenilfosfinoferroceno

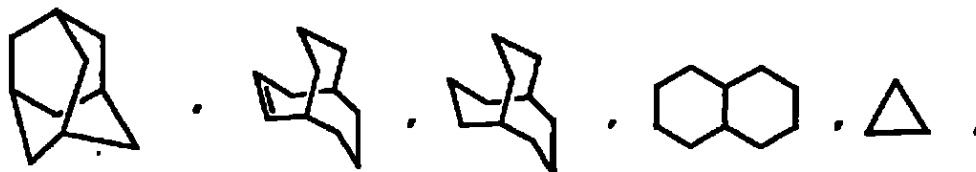
5

A menos que se indique de otro modo, el término "alquilo inferior", "alquilo" o "alq" empleados aquí solos o como parte de otro grupo incluyen ambas cadenas de hidrocarburos rectas y ramificadas, que
10 contienen de 1 a 20 carbonos, preferiblemente 1 a 10 carbonos, más preferiblemente 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo,
15 octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los varios isómeros de los mismos de cadenas ramificadas, y similares así como también, tales grupos que incluyen de 1 a 4 substituyentes tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl o I o CF₃,
20 alquilo, alquiloxi, arilo, ariloxi, arilo(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino substituido opcionalmente, hidroxilo, hidroxialquilo,
25 acilo, alcanoilo, heteroarilo, heteroariloxi,

560
559

cicloheteroalquilo, arilheteroarilo,
 arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo,
 heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo,
 alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro,
 5 ciano, tiol, haloalquilo, trialoalquilo y/o
 alquiltio.

A menos que se indique de otro modo, el
 término "cicloalquilo" como se empleó aquí, solo o como
 parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburos
 10 cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que
 contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3
 anillos, incluyendo monociclicalquilo, biciclicalquilo
 y triciclicalquilo, que contienen un total de 3 a 20
 carbonos que forman los anillos, preferiblemente de 3 a
 15 10 carbonos formando el anillo y los cuales pueden ser
 fusionados a 1 o 2 anillos aromáticos, como se describe
 para el arilo, el cual incluye ciclopropilo,
 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
 ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo,
 20 ciclohexenilo,



25

561
560

cualquiera de los grupos pueden ser substituidos opcionalmente con 1 a 4 substituyentes tal como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, arilo, ariloxi, 5 arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los substituyentes de alquilo.

El término "cicloalquenilo" como se empleó 10 aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 12 carbonos, preferiblemente de 5 a 10 carbonos y 1 ó 2 enlaces dobles. Ejemplarmente, los grupos de cicloalquenilos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, 15 cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo, y cicloheptadienilo, los cuales pueden ser sustituidos opcionalmente como se define para cicloalquilo.

El término "alcanolio" como se usó aquí solo o como parte de otros grupos se refiere a alquilo 20 ligado a un grupo carbonilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquenilo inferior" o "alquenilo" como se usó aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadenas rectas y ramificadas de 25 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos, y

561

más preferiblemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, los cuales incluyen uno a seis enlaces dobles en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y los cuales puede ser sustituidos opcionalmente con 1 a 4 , substituyentes, específicamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxí, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxí, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los substituyentes de alquilo expuestos aquí.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquinilo inferior" o "alquinilo" como se usó aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadenas rectas y ramificadas de 2 a 20 carbonos, preferiblemente 2 a 12 carbonos, y más preferiblemente 2 a 8 carbonos de cadena normal, los cuales incluyen un triple enlace en la cadena normal, tal como 2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-

362

heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-décinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y las cuales pueden ser sustituidos opcionalmente con 1 o 4 substituyentes, específicamente, halógeno, haloalquilo, 5 alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxí, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los substituyentes de 10 alquilo expuestos aquí.

Los términos "arilaquilo", "arilalquenilo" y "arilalquinilo" usados solos o como parte de otros grupos, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo como se describe anteriormente, que tienen un 15 substituyente arilo.

Cuando los grupos alquilo como se definen anteriormente tienen enlaces únicos para unirse a otros grupos a dos átomos de carbono diferentes, son llamados grupos "alquilenos" y pueden ser substituidos 20 opcionalmente como se define anteriormente para "alquilo".

Cuando los grupos de alquenilo como se definen anteriormente y los grupos alquinilo como se definen anteriormente, respectivamente, tienen enlaces 25 dobles para unirse a dos diferentes átomos de carbono,

564
563

son llamados "grupos alquenilenos" y "grupos alquinilenos", respectivamente, y pueden ser sustituidos opcionalmente como se define anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

5 Los grupos adecuados de alquilenos, alquenileno o alquinileno, $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_p$ (donde p es 1 a 8, preferiblemente 1 a 5, y n es 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, los cuales incluyen grupos de alquilenos, alquenileno o alquinileno) como se definen
10 aquí, pueden incluir opcionalmente 1, 2, o 3 substituyentes los cuales incluyen alquilo, alquenilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo, amino, tioalquilo, ceto, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilcarbonilamino o alquilcarboniloxi.

15 Los ejemplos de $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_p$, alquilenos, alquenileno y alquinileno incluyen $-CH_2CH_2-$,

20

25

- $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCCH}_2-$, $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}=\text{CH}-\text{CH}_2-$,
 5 $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 10 $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{F}}{\underset{\text{F}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\overset{\text{Cl}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$,
 15 $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-$, $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 20 $-\overset{\text{OCH}_3}{\underset{\text{OCH}_3}{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}}-\text{CH}_2-$ or $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.
 25

566
565

El término "halógeno" o "halo" como se usó aquí sólo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo, con cloro o flúor siendo preferidos.

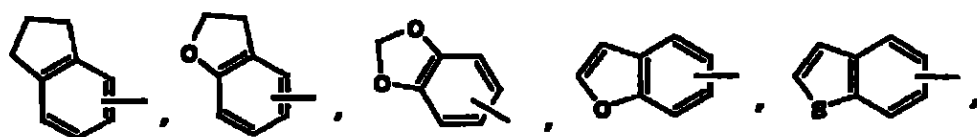
5 El término "iones de metal" se refiere a iones de metal álcalis tal como sodio, potasio o litio y iones de metales alcalino térreos tal como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio.

A menos que se indique de otro modo, el
10 término "arilo" o "Arilo" como se emplean aquí, solos o como parte de otros grupos se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo que incluyen 1-naftilo y 2-naftilo)
15 y opcionalmente pueden incluir uno o tres anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo por ejemplo

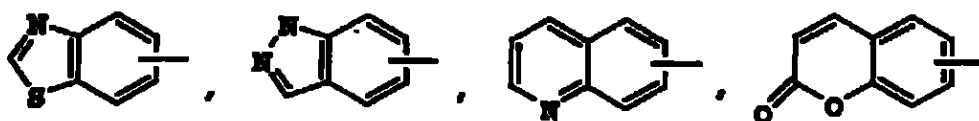
20

25

566



5



y pueden ser sustituidos opcionalmente a través de

10 átomos de carbono disponibles con 1, 2, o 3 grupos
seleccionados de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo,
haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo,
trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo,
cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo,

15 cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo,
arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi,
alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo,
aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinilo, arilazo,
heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,

20 heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro,
ciano, amino, amino sustituido, en donde el amino

48
567

incluye 1 o 2 substituyentes (los cuales son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, arilthioalquilo, alcoxiariltio, 5 alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o 10 arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los substituyentes de alquilo expuestos aquí.

A menos que se indique de otro modo, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se emplean aquí solos o como parte de 15 otro grupo incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores, ligados a un átomo de oxígeno.

A menos que se indique de otro modo, el término "amino substituido" como se emplea aquí sólo o 20 como parte de otro grupo se refiere a amino substituido con uno o dos substituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, tal como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, 25 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo,

hidroxialquilo, alcoxialquilo o thioalquilo. Estos
substituyentes además pueden ser substituidos con un
ácido carboxílico y/o cualquiera de los
substituyentes de alquilo como se exponen
5 anteriormente. Además, los substituyentes de amino se
pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al cual
están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-
piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-
tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alkil-1-
10 piperazinilo, 4-arilalkil-1-piperazinilo, 4-
diarilalkil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-
piperidinilo, o 1-azepinilo, substituidos opcionalmente
con alquilo, alcoxí, alkiltio, halo, trifluorometilo o
hidroxí.

15 A menos que se indique de otro modo, el
término "alkiltio inferior", "alkiltio", "ariltio" o
"aralkiltio" como se emplean aquí, solos o como parte
de otro grupo incluyen cualquiera de los grupos
alquilo, aralkilo o arilo anteriores, ligados a un
20 átomo de azufre.

A menos que se indique de otro modo, el
término "alkilamino inferior", "alkilamino",
"arilamino", o "arilalkilamino" como se emplean aquí
solos o como parte de otro grupo incluyen cualquiera de
25 los grupos alquilo, arilo o arilalkilo anteriores,

570
569

ligados a un átomo de nitrógeno.

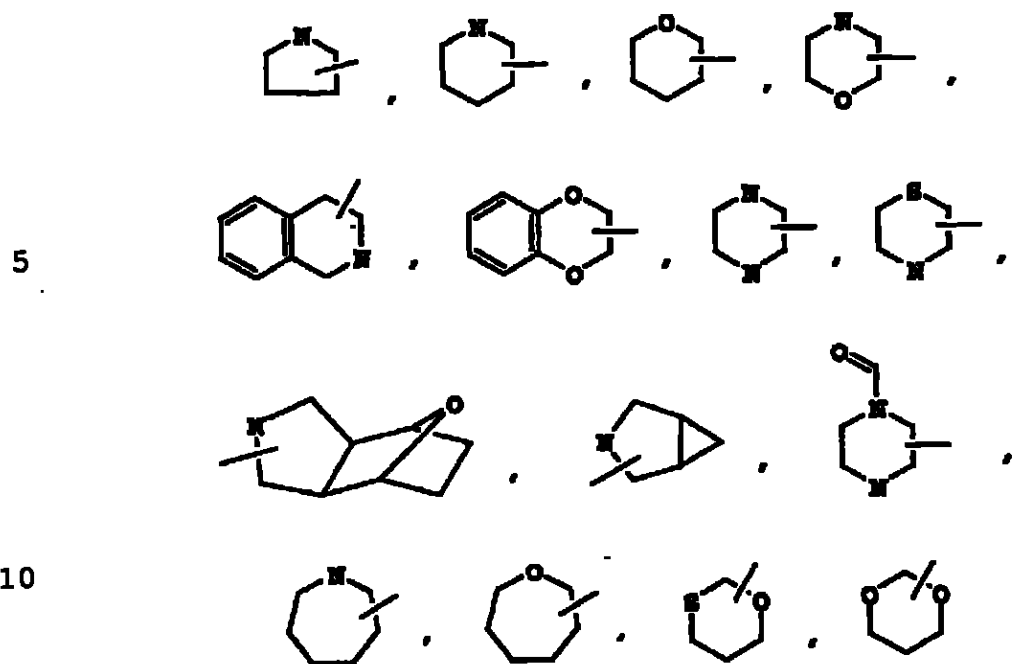
A menos que se indique de otro modo, el término "acilo" como se empleó aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, como se define aquí, se refiere a

5

un radical orgánico ligado a un grupo $\left(\begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{C} \end{smallmatrix} \right)$ carbonilo; los ejemplos de grupos acilo incluyen cualquiera de los substituyentes de alquilo unidos a un carbonilo, tal como alcanilo, alquenoilo, aroilo, aralcanilo, 10 heteroarilo, cicloalcanilo, cicloheteroalcanilo y los similares.

A menos que se indique de otro modo, el término "cicloheteroalquilo" como se empleó aquí sólo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo 15 saturado o parcialmente insaturado de 5-, 6- o 7-miembros, el cual incluye 1 a 2 heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, ligados a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, en donde es posible, opcionalmente vía el reticulador $(\text{CH}_2)_p$ (en donde p es 20 1, 2 o 3), tal como

570



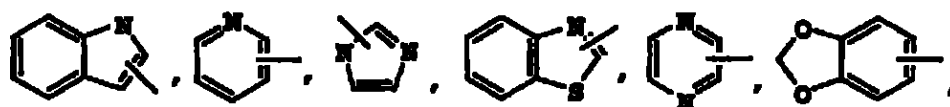
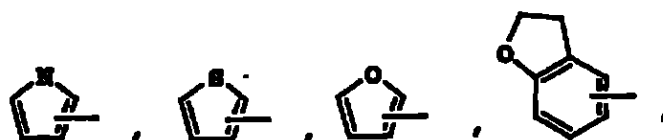
y similares. Los grupos anteriores pueden incluir de 1
 15 a 4 sustituyentes tal como alquilo, halo, oxo y/o
 cualquiera de los alquilos sustituyentes expuestos
 aquí. Adicionalmente, cualquiera de los anillos del
 cicloheteroalquilo pueden ser fusionados por un anillo
 de cicloalquilo, arilo, heteroarilo o
 20 cicloheteroalquilo.

A menos que se indique de otro modo, el
 término "heteroarilo" como se empleó aquí sólo o como
 parte de otro grupo se refiere a un anillo aromático de
 5- o 6- miembros el cual incluye 1, 2, 3 o 4
 25 heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y

52
577

tales anillos están fusionados a un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo cicloheteroalquilo (por ejemplo benzotiofenilo, indolilo), e incluyen N-oxidos posibles. El grupo heteroarilo puede incluir 5 opcionalmente 1 o 4 sustituyentes tal como cualquiera de los sustituyentes alquilo expuesto anteriormente. Los ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen los siguientes:

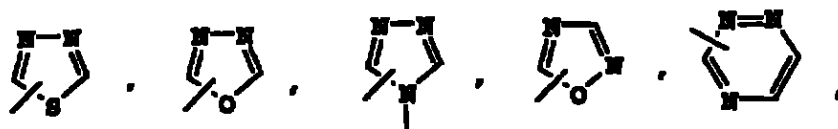
10



15



20



y los similares.

El término "cicloheteroalquilalquilo" como se usó aquí sólo o como parte de otro grupo se refiere a 25 grupos cicloheteroalquilo como se define anteriormente,

ligados a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena $(CH_2)_p$.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalqueno" como se empleó aquí sólo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo como se define anteriormente ligado a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena $(CH_2)_p$, alquilenos o alqueno como se definió anteriormente.

El término "carbociclo o heterociclo con cinco, seis o siete elementos" como se empleó aquí se refiere a grupos cicloalquilo o cicloalqueno como se define anteriormente o grupos heteroarilo o grupos cicloheteroarilo como se define anteriormente, tal como tiadiazol, tetrazol, imidazol, u oxazol.

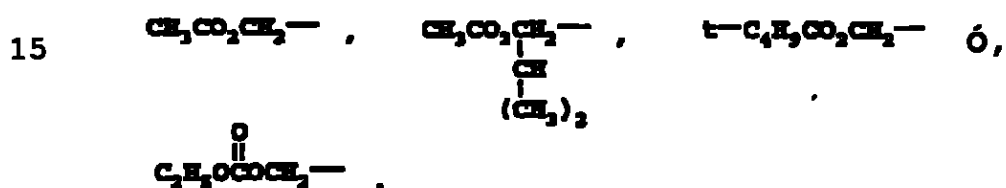
El término "polihaloalquilo" como se empleó aquí se refiere a un grupo "alquilo" como se definió anteriormente el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tal como F o Cl, preferiblemente F, tal como CF_3CH_2 , CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

El término "polihaloalquiloxi" como se usó aquí se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se definió anteriormente el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes de halo, tal como F o Cl, preferiblemente F, tal como CF_3CH_2O , CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$.

57b

El término "ésteres de profármacos" como se
 empleó aquí incluye ésteres y carbonatos formados al
 hacer reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de
 fórmula I con agentes de acilación alquilo, alcoxi, o
 5 arilo substituido, empleando procedimientos conocidos.
 por aquellos expertos en la técnica para generar
 acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y
 similares. Además, los ésteres de profármacos los
 cuales son conocidos en la técnica para los ésteres de
 10 ácido carboxílico y fósforos, tal como metilo, etilo,
 benzilo y similares.

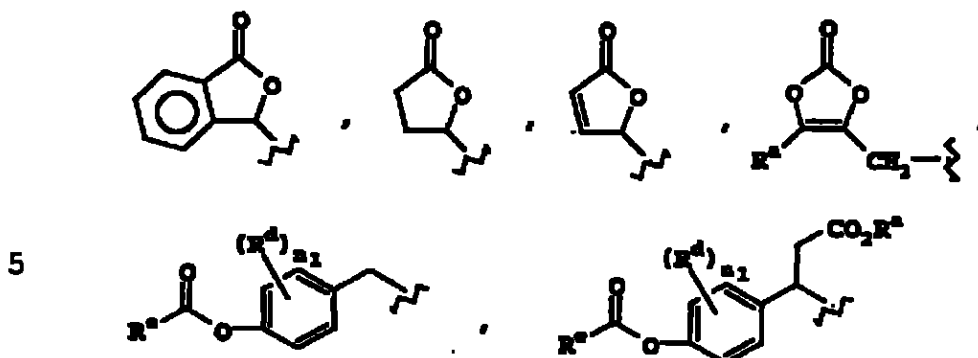
Ejemplos de tales ésteres de profármacos
 incluyen



20 Otros ejemplos adecuados de profármacos de
 ésteres incluyen

25

574



en dónde R^a puede ser H, alquilo (tal como metilo o t-butilo), arilalquilo (tal como bencilo) o arilo (tal como fenilo); R^d es H, alquilo, halógeno o alcoxí, R^e es alquilo, arilo, arilalquilo o alcoxilo, y n_1 es 0, 1 o 2.

Cuando los compuestos de estructura I están en forma de ácidos, estos pueden formar una sal farmacéuticamente aceptable tal como las sales de metales de álcalis tal como litio, sodio o potasio, sales de metales alcalino térreos tal como calcio o magnesio también como zinc o aluminio y otros cationes tal como amonio, colina, dietanolamina, lisina (D o L), etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris-(hidroximetil)aminometano (TRIS), N-metilglucosamina (NMG), trietanolamina y deshidroabietilamina.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención actual están contemplados ya sea en mezclas o en forma pura o substancialmente pura. Los

575

compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos a cualquiera de los átomos de carbono que incluyen uno cualquiera de los substituyentes R. Consecuentemente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de las mismas. Los procesos de preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales iniciadores. Cuando los productos diastereoméricos o enantioméricos son preparados, pueden ser separados por métodos convencionales por ejemplo, por cristalización cromatográfica o fraccional.

Cuando se desea, los compuestos de estructura I pueden ser usados en combinación con otro agente antibiabético (también referido aquí como "otro agente antihiperglicémico") y/o un agente ipoipidémico, el cual puede ser administrado oralmente en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o por inyección.

Se cree que el uso de los compuestos de estructura I en combinación con otro agente antidiabético produce resultados antihiperglicémicos mayores que los posibles a partir de cada uno de esos medicamentos solos y producen efectos antiperglicémicos mayores que el de los aditivos combinados por estos

27
57
JTB

medicamentos.

El otro agente antidiabético el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención puede incluir, 5 biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la glucosidasa, tiazolidinodionas y/o inhibidores $\alpha P2$ y/o un agonista PPAR γ o un agonista dual PPAR α/γ , o una meglitidina.

El otro agente antidiabético puede ser un 10 agente antihiperglicémico oral, preferiblemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de los mismos.

Cuando el otro agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la estructura I serán 15 empleados en una proporción de peso a biguanida dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 2:1.

El otro agente antidiabético puede 20 preferiblemente también ser una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la Patente Estadounidense No. 4,379,785), glizipida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas y otros agentes 25 antihiperglicémicos los cuales actúan en el canal

38
577

dependiente de ATP de las células- β , con gliburida y glipizida siendo preferidas.

Los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso a la sulfonilurea en el rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.2:1 hasta aproximadamente 10:1.

El agente oral antidiabético puede también ser un inhibidor de la glucosidasa tal como acarbosa (descrita en la Patente Estadounidense No. 4,904,769) o miglitol (descrito en la Patente Estadounidense No. 4,639,436), los cuales pueden ser administrados en una forma de dosificación oral separada.

Los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso del inhibidor de glucosidasa dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 50:1.

Los compuestos de la estructura I pueden ser empleados en combinación con un agente antidiabético oral de tiazolidinodiona u otros sensibilizadores de insulina (los cuales tienen un efecto sensitivo de insulina en pacientes NIDDM) tal como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin[®], descrita en la Patente Estadounidense No. 4,572,912), rosiglitazona (SKB),

578
578

pioglitazona (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (descrita en la Patente Estadounidense No. 5,594,016), Glaxo-Wellcome's GL-262570, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer).

5 Los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso de la tiazolidinodiona en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.5:1 hasta
10 aproximadamente 5:1.

Las sulfonilureas y tiazolidinodionas en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg del agente antidiabético oral, pueden ser incorporadas en una sola tableta con los compuestos de estructura I.

15 Los compuestos de la estructura I pueden también, ser empleados en combinación con un agente antihiper glucémico no oral, tal como insulina o con el péptido-1 (GLP-1) parecido a la glucagona, tal como la amida GLP-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1 (7-37)
20 (como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,614,492 por Habener, la descripción de la cual es incorporada aquí por referencia), el cual puede ser administrada vía inyección, intranasal, o por dispositivos transdermales o bucales.

25

50
579

Donde está presente, la metformina, las sulfonilureas, tal como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa, acarbosa o miglitol o
5 insulina pueden ser empleadas en las formulaciones como se describe anteriormente y en cantidades y dosificaciones indicadas en la Referencia de Gabinete del Especialista (PDR).

Donde está presente, la metformina o la sal
10 de las mismas pueden ser empleadas en cantidades dentro del rango de aproximadamente 500 hasta aproximadamente 2000 mg por día, las cuales pueden ser administradas en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces diariamente.

Donde está presente, el agente anti-diabético tiazolidinodiona puede ser empleado en cantidades
15 dentro del rango de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 2000 mg/día el cual puede ser administrado en dosis individuales o divididas de una a
20 cuatro veces por día.

Donde está presente, la insulina puede ser empleada en formulaciones, en cantidades y dosis como están indicadas por la Referencia de Gabinete del Especialista.

25 Donde está presente, los peptidos GLP-1 pueden

580

ser administrados en formulaciones bucales orales, por administración nasal o parenteralmente como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 y 5,631,224 las cuales son incorporadas aquí por referencia.

El otro agente antidiabético puede también ser un agonista dual PPAR α/γ tal se describe por Murakami et al, "A novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998).

El otro agente antidiabético puede ser un inhibidor $\alpha P2$ tal como se describe en la Solicitud Estadounidense Serie No. 09/391,053, presentada el 7 de Septiembre, 1999, y en la Solicitud provisional Estadounidense No. 60/127,745, presentada el 5 de Abril, 1999 (archivo del abogado LA27*), empleando dosificaciones como se exponen aquí.

El inhibidor SGLT2 de la fórmula I será empleado en proporción en peso a la meglitinida, agonista PPAR γ , agonista dual PPAR α/γ , inhibidor $\alpha P2$ o DP4, dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de

82
581

aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 5:1.

El agente hipolipidémico el cual puede ser empleado opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención, puede incluir 1,2,3 o más inhibidores MTP, inhibidores de la reductasa HMG CoA, inhibidores de la sintetasa de escualeno, derivados de ácido fíbrico, inhibidores ACAT, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores co-transportadores de Na⁺ ileal/ácido biliar, secuestrante de la hiel, y/o ácido nicótico y derivados de los mismos.

Los inhibidores MTP empleados aquí incluyen inhibidores MTP descritos en la Patente Estadounidense No. 5,595,872, Patente Estadounidense No. 5,739,135, Patente Estadounidense No. 5,712,279, Patente Estadounidense No. 5,760,246, Patente Estadounidense No. 5,827,875, Patente Estadounidense No. 5,885,983 y en la Solicitud de Patente Serie No. 09/175,180 presentada el 20 de Octubre, 1998, ahora Patente Estadounidense No. 5,962,440. Se prefieren cada uno de los inhibidores MTP descritos en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

Todas las solicitudes y Patentes Estadounidenses mencionadas anteriormente están incorporadas aquí por referencia.

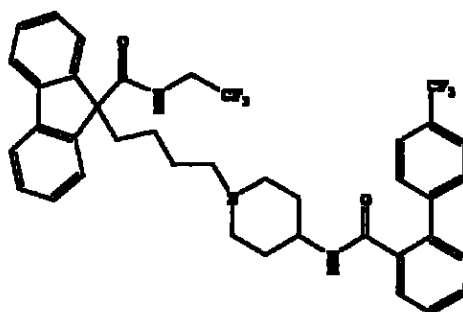
582

Se prefieren más los inhibidores MTP para ser empleados en acuerdo con la presente invención incluyendo inhibidores MTP preferidos expuestos en la Patente Estadounidense No. 5,739,135 y 5,712,279 y en 5 la Patente Estadounidense No. 5,760,246.

El inhibidor MTP más preferido es

9-[4-[4-[[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoren -
10 9-carboxamida

15



El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la reductasa HMG CoA, el cual incluye, pero no está limitado a, la mevastatina y otros 20 compuestos relacionados como se describen en la Patente Estadounidense No. 3,983,140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como se describen en la Patente Estadounidense No. 4,231,938, 25 pravastatina y compuestos relacionados, tal como se

384
383

describen en la Patente Estadounidense No. 4,346,227, simvastatina y compuestos relacionados como se describen en la Patente Estadounidense No. 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de la reductasa HMG CoA, los cuales pueden ser empleados aquí incluyen pero no están limitados a, fluvastatina, descritos en la Patente Estadounidense No. 5,354,772, cerivastatina descrita en la Patente Estadounidense No. 5,006,530 y 5,177,080, atorvastatina descrita en las Patentes Estadounidenses No. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 y 5,686,104, atavastatina descrita en la Patente Estadounidense No. 5,011,930, y compuestos de estatina relacionados descritos en la Patente Estadounidense No. 5,753,675, análogos de pirazole de derivados de mevalonolactona como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,613,610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como se describe en la solicitud de PCT WO 86/03488, 6-[2-(substituido-pirrol-1-ilo)-alquilo]piran-2-onas y derivados de las mismas como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,647,576, Searle's SC-45355 (un derivado de ácido 3-pentandioico substituido) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como se describe en la Solicitud de PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico como se describe en

48
584

la Patente Francesa No. 2,596,393, 2,3-pirrol
disubstituido, furano y derivados de tiofeno como se
describe en la Solicitud de Patente Europea No.
0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se
5 describe en la Patente Estadounidense No. 4,686,237,
octahidronaftalenos tal como se describe en la Patente
Estadounidense No. 4,499,289, ceto análogos de
mevinolina (lovastatina) como se describe en la
Solicitud de Patente Europea No. 0,142,146 A2, así como
10 otros inhibidores de las reductasas HGM CoA conocidos.

Además, los compuestos del ácido fosfinico
empleados en la inhibición de la reductasa HMG CoA
adecuados para usarse aquí, se describen en GB 2205837.

Los inhibidores de la sintetasa de escualeno
15 adecuados para usarse aquí incluyen, pero no están
limitados a sulfonatos de α -fosfono descritos en la
Patente Estadounidense No. 5,712,396 aquellos descritos
por Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No.10,
pp 1869-1871, incluyendo isoprenoides(fosfinil-
20 metilo)fosfonatos así como también otros inhibidores
de la sintetasa escualeno conocidos, por ejemplo como
se describe en la Patente Estadounidense No. 4,871,721
y 4,924,024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K.,
Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current
25 Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

305386

Además, otros inhibidores de la sintetasa de escualeno adecuados para usarse aquí incluyen el pirofosfato de terpenoide descrito por P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el
5 análogo de difosfato de farnesilo A y el análogo de pirofosfatos de presqualeno (PSQ-PP) como se describen por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos reportados por McClard, R.W. et al, 1987, 109, 5544 y ciclopropanos reportados por
10 Capson, T.L., PhD dissertation, Junio, 1987, Dept. Med. Chem. U de Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16,17, 40-43, Summary 48-51.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para usarse aquí incluyen, pero no están limitados a,
15 derivados de ácido fibríco, tal como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrate y similares, probucol, y compuestos relacionados como se describe en la Patente Estadounidense No.3,674,836, probucol y gemfibrozilo
20 siendo preferidos, los secuentrantes de ácido de hiel tal como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), así también como lipostabilo (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo
25 (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL),

586

istigmastanilfos-forilcolina (SPC, Roche),
aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814
(Derivado de azuleno), melinamina (Sumitomo), Sandoz
58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546
5 (derivados de urea disubstituidos), ácido
nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-
aminosalicílico, aspirina, derivados de
poli(dialimetilamina) tal como se describe en la
Patente Estadounidense No. 4,759,923, amina
10 cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e
iononas tal como se describen en la Patente
Estadounidense No. 4,027,009, y otros agentes
conocidos que disminuyen el colesterol de suero.

Los otros agentes hipolipidémicos pueden ser
15 un inhibidor ACAT tal como se describe en, Drugs of
the Future 24,9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT
inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and
regression of aortic fatty streak area in hamsters",
Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel).
20 (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of
FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent
hypolipidemic activity mediated by selective
suppression of hepatic secretion of ApoB100-containing
lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug
25 Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable

300
587

alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor",
 Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996),
 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic machanisms
 for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities
 5 in experimental animals", Krause et al, Editor(s):
 Roffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A.,
 Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98,
 Publiser: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors:
 potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic
 10 et al, Curr. Med. Chem.(1994), 1(3), 204-25;
 "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl
 transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6.
 The first water-soluble ACAT inhibitor with
 lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-
 15 CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development
 of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-
 phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced
 hypocholesterolemic activity", Stout et al,
 Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62.

20

El agente hipolipidemico puede ser un
 inhibidor de absorción de colesterol preferiblemente
 de Schering-Plough SCH48461, así como también,
 aquellos descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995)
 25 y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

48
588

El agente hipolipidemico puede ser un inhibidor co-transportador del ácido Na⁺/bilis ileal, tal como se describe en Drogas del Futuro, 24, 425-430 (1999).

5 Los agentes hipolipidemicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y rosuvastatina.

10 Las Patentes Estadounidenses mencionadas anteriormente están incorporadas aquí por referencia. Las cantidades y dosificaciones empleadas serán como se indica en la Physicia's Desk Reference y/o en las patentes expuestas anteriormente.

15 Los compuestos de la fórmula I de la invención, serán empleados en una proporción de peso al agente hipolipidemico (presentadas), dentro del rango de aproximadamente 500:1 hasta aproximadamente 1:500, preferiblemente desde aproximadamente 100:1 hasta aproximadamente 1:100.

20 La dosis administrada debe ser cuidadosamente ajustada de acuerdo a la edad, peso y condición del paciente, también a la ruta de administración, forma y régimen de dosificación, y a los resultados deseados.

25

30
301

Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como se describe en varias patentes y solicitudes descritas anteriormente.

- 5 Las dosificaciones y formulaciones para el otro agente hipolipidémico a ser empleado, cuando es aplicable, se expondrá en la edición más reciente de la Physician's Desk Reference.

Para administración oral, un resultado
10 satisfactorio puede ser obtenido empleando el inhibidor MTP, en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg y preferiblemente desde aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 75 mg, de una a cuatro veces
15 por día.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como las tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor MTP en una cantidad desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente
20 desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 400 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces por día.

Para la administración oral, un resultado
25 satisfactorio puede obtenerse empleando un inhibidor

590

de la reductasa HMG CoA, por ejemplo pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas como se indica en la Referencia de 5 Gabinete del Especialista, tal como en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2000 mg y preferiblemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 200 mg.

El inhibidor sintetasa escualeno puede ser 10 empleado en dosificaciones en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2000 mg y preferiblemente desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 200 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, 15 tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de la reductasa HMG CoA, en una cantidad de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 80 mg y más preferiblemente desde 20 aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de la sintetasa escualeno en una cantidad de aproximadamente 10 hasta 500 mg, preferiblemente 25 desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 200

342
591

mg.

Los compuestos de la fórmula I y el agente hipolipidemico pueden ser empleados juntos, en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separada tomadas al mismo tiempo.

Las composiciones descritas anteriormente pueden ser administradas en las formas de dosificación como se describieron anteriormente en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser recomendable iniciar un paciente con una combinación de dosis bajas y trabajar gradualmente hasta una combinación de dosis altas.

El agente hipolipidemico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina.

Para llevar a cabo el método de la invención, una composición farmacéutica será empleada que contiene los compuestos de la estructura I, con o sin otro agente anti-diabético y/o un agente antihiperlipidemico, u otro tipo de agente terapéutico, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica podrá ser formulada empleando un vehículo sólido o líquido convencional, o diluyentes y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de

592

administración deseado. Los compuestos podrán ser administrados a especies de mamíferos que incluye humanos, monos, perros, etc. por una ruta oral, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, granulados o polvos o podrán ser administrados por una ruta parenteral en la forma de preparaciones inyectables o podrán administrarse intranasalmente o en parches transdermicos. Las dosis para adultos son preferiblemente entre 50 y 2,000 mg por día, o de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 15 mg por kg de peso corporal por día, el cual puede ser administrado en una sola dosis o en forma de dosis de dosificaciones individual de 1-4 veces por día.

Una preparación típica inyectable se produce por la colocación asépticamente de 250 mg de compuestos de la estructura I, en un frasco, congelados, secados y sellados asépticamente. Para el uso, los contenidos del frasco son mezclados con 2 mL de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

La actividad del inhibidor SGLT2 de los compuestos de la invención es determinada por el uso de un sistema de ensayo como el mostrado a

continuación.

Ensayo para la Actividad de SGLT2

5

Se clonó la secuencia ARNm para el SGLT2 humano (GenBank #M95549) por transcripción inversa y se amplificó a partir del ARNm del riñón humano, usando técnicas de biología molecular estándar. La
10 secuencia de ADNc se transfectó establemente en células CHO y se ensayaron los clones esencialmente por su actividad SGLT2, como se describe en Ryan et al. (1994). La evaluación de la inhibición de la actividad SGLT2 en una línea celular clonamente
15 seleccionada, se realizó esencialmente como se describe en Ryan et al., con las siguientes modificaciones. Las células se hicieron crecer en placas de 96 pozos por 2-4 días a 75,000 o 30,000 células por pozo en una mezcla de nutriente F-12
20 (Ham's F-12), 10 % de suero de bovino fetal, 300 ug/ml de Geneticina y estreptomicina. A confluencia, las células se lavaron dos veces con 10 mM Hepes/tris, pH 7.4, 137 mM de N-metil-D-glucamina, 5.4 mM de KCl, 2.8 mM de CaCl₂, 1.2 mM de MgSO₄. Las
25 células fueron incubadas con 10 µM [¹⁴C]AMG y 10 µM

594

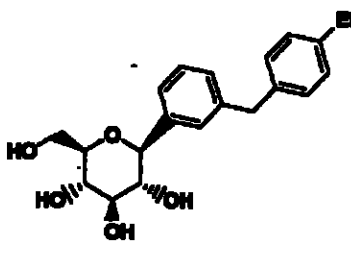
del inhibidor (DMSO final = 0.5%) en 10 mM Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM de NaCl, 5.4 mM de KCl, 2.8 mM de CaCl_2 , 1.2 mM de MgSO_4 a 37°C por 1.5 horas. Los ensayos de incorporación fueron enfriados rápidamente con hielo 1X PBS que contenía 0.5 mM de florizina y las células fueron entonces sometidas a lisis con 0.1% de NaOH. Después de la adición del fluido de escintilación MicroScint, las células se dejaron sacudir por 1 hora y después se cuantificaron [^{14}C]AMG en un contador de escintilación TopCount. Los controles se realizaron con y sin NaCl. Para la determinación de los valores EC_{50} , 10 concentraciones del inhibidor se usaron durante 2 intervalos largos en el rango de respuesta apropiada y las laminillas por triplicado se promediaron en conjunto.

Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zanger RA y Torok-Storb B. 1994. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney (por sus siglas en inglés, una línea de células epiteliales del tubulo proximal inmortalizadas, del riñón normal de humano adulto). *Kidney International* 45: 48-57.

Los siguientes Ejemplos de Trabajo representan modalidades preferentes de la presente invención. Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados a menos que se indique de otro modo.

Ejemplo 1

10



15

A. 3-Bromo-4'-etilbencilhidrol

Los cambios de Mg seco (4.4 g, 0.178 mol) bajo Argón se agitaron toda la noche, después de lo cual se añadió 100 mL de Et₂O seco seguido por la adición durante 1 hora de p-bromoetilbenceno (22 g, 0.119 mol) en 20 mL de Et₂O. (En el hecho de que la reacción no se inició, se añadió 0.5 ml de 1,2-dibromoetano). Después de la agitación durante la noche, se añadió lentamente m-bromobenzaldehído (11 g, 0.06 mol) en 20 mL de Et₂O. La solución ligera
25 resultante se monitoreo por HPLC durante 4-6 horas

397
0916

para determinar cuando se completa. La reacción, después se enfrió rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc 3x. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
5 secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron usando un evaporador rotatorio. El aceite amarillo resultante se cromatografio en gel de sílice usando 5% de EtOAc /hexano para eluir impurezas no polares y 7-9% de EtOAc /hexano para eluir 12.4 g (71%) de 3-bromo-
10 4'-etilbencidrol como un aceite amarillo ligero.

B. 3-bromo-4'-etilbencidrol

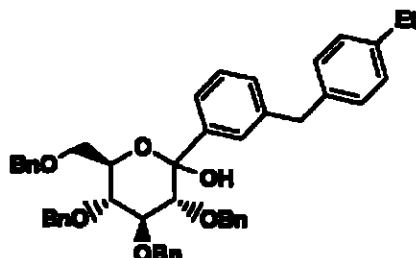
A una solución agitada a -30°C de la parte A 3-bromo-4'-etilbencidrol (12.4 g, 0.0426 mol) en
15 120 mL de MeCN, se le agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.04 g, 0.0426 mol) seguido por Et_3SiH (9.9 g, 0.852 mol). La reacción obscura después de la agitación por 1 hora a -30°C , se calentó lentamente a -5° . Cuando se completo por tlc, la reacción se enfrió rápidamente
20 por adición de K_2CO_3 acuoso saturado. Después de la adición de 100 mL de H_2O , la mezcla se extrajo con Et_2O 3x. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración usando un evaporador rotatorio, el 3-
25 bromo-4'-etilbencidrol (11.17 g, 95%) se obtuvo

597

como un aceite amarillo ligero que se usó sin purificación adicional.

C.

5



10

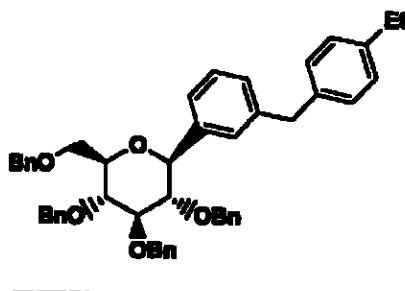
A una solución agitada a -78° de la parte B 3-bromo-4'-etilidifenilmetano (10.9 g, 0.04 mol) en 100 mL de THF seco bajo Argón, se agrego 25.7 mL de 1.7 M t-BuLi en hexano durante 20 minutos. Después de 1 hora se agrego durante 15 minutos 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (23.5 g, 0.0437 mol) en 30 mL de THF. La solución se agitó por 1 hora a -78° antes de enfriarse rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado. Después del calentamiento a 20° , la reacción se diluyó 2 veces con EtOAc antes de ser lavada con H_2O seguida por salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4 y la concentración usando un evaporador rotatorio, se obtuvieron 29.2 g del lactol del título deseado, como un jarabe incoloro

598

este se realizo más adelante sin purificación adicional.

D.

5



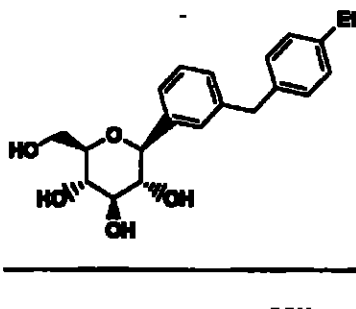
10

A una solución agitada a -30° de la parte C lactol (29.1 g, 0.04 mol) en 100 mL de MeCN se
 15 agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5.62 g, 0.04 mol) seguido por Et_3SiH (9.21 g, 0.08 mol). Después de 2 horas, cuando el tlc mostró la reacción completa, se añadió K_2CO_3 acuoso saturado y la suspensión se agitó por 1 hora a 20° antes de la dilución con H_2O y Et_2O . Las capas orgánicas combinadas de 3 extracciones de Et_2O se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se
 20 concentraron usando un evaporador rotatorio para un rendimiento de 28.3 g de un jarabe amarillo ligero. Se cromatografió en gel de sílice con 5% de EtAOc/hexano para eluir impurezas no polares seguido lentamente por el anómero beta deseado y después el
 25 anómero alfa. Las fracciones enriquecidas en el

anómero beta podrán ser además purificados ya sea por tratamiento con hexano o por recrystalización de EtOH para proporciopar 6 g del C-glucosido beta de tetra-O-bencilo del titulo deseado. (Nota: cuando 5 Et₃SiH es el agente reductor, una mezcla del anómero beta/alfa 5:1 se obtiene mientras que cuando iPr₃SiH es substituido, se obtiene una mezcla 30:1.)

E.

10



15

Una solución de la parte D C-glucosido tetra-O-bencilo (2.4 g, 3.35 mol) en EtOAc (100 mL), que contiene 10 % de Pd(OH)₂/C (0.35 g) se agitó durante la noche bajo 1 atmósfera de H₂O. Después 20 del HPLC la reacción se completó, el catalizador se filtro y el solvente se removi6 usando un evaporador rotatorio para obtener 1.1 g del beta C-glucosido deseado (92%) como un sólido cristalino blanco.

25

105601

Tiempo de retención de HPLC: 7.04 minutos, 100 % puro, columna YMC S5 C-18 4.6x50, 2.5 minutos, detección a 220 nm; 8 minutos gradiente 0-100% B mantenido 5 minutos a 100% B. Solvente A: 10% MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvente B: 90 % MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄.

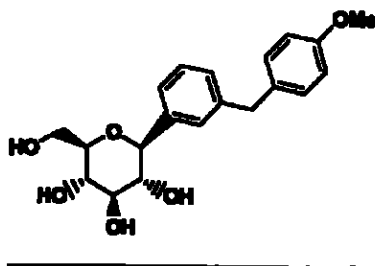
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J = 4.95 Hz), 7.1-7.0 (m, 5H), 4.08 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 3.91 (s, 2H), 3.9 (dd, 1H, J = 2.2, 11 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 5.5, 11.5 Hz), 3.5-3.35 (m, 4H), 2.57 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 143, 142.8, 141, 140, 129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 128.8, 126.7, 83.8, 82.3, 79.9, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 29.4, 16.2.

Análisis calculado para C₂₁H₂₆O₅ LC-MS [M+NH₄] 376

20

Ejemplo 2



A. 3-Bromo-4'-metoxibenzhidrol

A una solución agitada a -78°C de m-dibromobenceno (70.9 g, 0.3 mol) en 200 mL de THF seco bajo Ar, se agregó 117 mL de 2.56 M n-BuLi (0.3 mol) en hexano durante 10 minutos. Después de 30 minutos, se agregó p-metoxibenzaldehído (27.2 g, 0.02 mol) en 50 mL de THF durante 20 minutos. La solución se agitó por 1 hora a -78° (se completó por tlc) antes de enfriarse rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado. Después del calentamiento a 20° , la reacción se diluyó en 2 partes con EtOAc antes de ser lavada con H_2O seguido de salmuera. Después se seco sobre Na_2SO_4 y se concentró usando un evaporador rotatorio, se obtuvieron 103 g de 3-bromo-4'-metoxibenzhidrol como un aceite amarillo, que se realizó más adelante sin purificación adicional.

B. 3-bromo-4'-metoxidifenilmetano

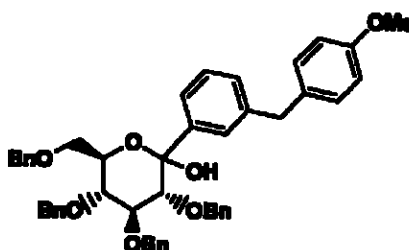
A una solución agitada a -40°C de la parte A 3-bromo-4'-metoxibenzhidrol (103 g, 0.2 mol) en 300 mL de MeCN, se agregó Et_3SiH (64 mL, 0.4 mol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (27.7 g, 0.2 mol). Cuando se completo por tlc, la reacción se enfrió rápidamente por adición de K_2CO_3 acuoso saturado (25 mL). Después de la adición de 100 mL de H_2O , la mezcla se

683
60

extrajo con EtOAc 3x. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . Después se concentraron usando un evaporador rotatorio, el título crudo 3-bromo-4'-metoxidifenilmetano (92 g) se cromatografio en gel de sílice usando 9 % de EtOAc/hexano para eluir 17 g de un producto limpio seguido por fracciones menos puras.

10

C.



15

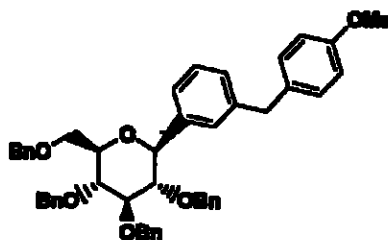
A una solución agitada a -78° de la parte B 3-bromo-4'-metoxidifenilmetano (9.6 g, 0.035 mol) en 50 Ml de THF seco bajo Ar, se agregaron 14 mL de 2.5 M de *n*-BuLi en hexano durante 5 minutos. Después de 30 minutos de agitación, se añadió 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (12.5 g, 0.023 mol) en 20 mL de THF durante 10 minutos. La solución se agitó por i hora a -78° después de lo cual el análisis tlc

603

indicó que la reacción se completó. Después de enfriarse rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado (25 mL) y calentamiento a 20° , la reacción se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavo con 5 H_2O seguido por salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4 y concentración usando un evaporador rotatorio, el lactol del título deseado se cromatografio en gel de sílice usando 12.5 % de EtOAc/hexano para eluir 8.1 g de >90% de lactol 10 seguido por 9.7 g de pureza >80%.

D.

15



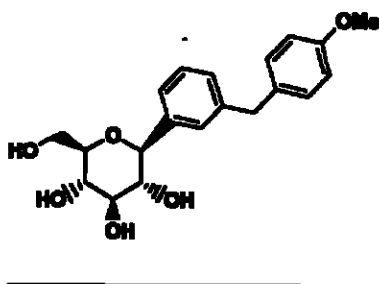
A una solución agitada a -40° de la parte C lactol (7.8 g, 0.019 mol) en 100 mL de MeCN, se 20 agrego Et_3SiH (3.42 mL, 0.04 mol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.37 mL, 0.02). Después de 1 hora, cuando el tlc mostró que la reacción se completó, se agregó K_2CO_3 acuoso saturado (10 mL) y la suspensión se agito 1 hora a 20° , previó a la extracción de 3x con 25 EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

604

H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron usando un evaporador rotatorio para proporcionar 8 g del producto crudo. Se cromatografio en gel de sílice con 5% EtOAc/hexano eluyendo impurezas no polares seguido por 0.92 g de C-glucosido β-tetra-O-bencilo del titulo puro, seguido por 6.5 g que contiene ambos monómeros.

E.

10



15

Las dos fracciones anteriores del compuesto de la parte D fueron hidrogenadas separadamente sobre 10% de Pd(OH)₂ (2% por peso) durante toda la noche a 1 atmósfera de H₂ en EtOAc (12.5 mL/ g del compuesto de la parte D). Después de la filtración y remoción del solvente, el producto de la hidrogenólisis de las fracciones mixtas se purificó por HPLC preparativo, usando una columna de fase inversa YMC S10. El material combinado proporcionó 1.85 g del anómero β puro como un sólido blanco.

605

Tiempo de retención HPLC: 6.04 minutos,
columna Zorbax C-18 4.6x75 mm, 2.5 mL/minutos,
detección a 220 nm; gradiente 8 minutos 0-100% B
mantener 3 minutos a 100% B. Solvente A: 10%
5 MeOH/H₂O + 0.2% de H₃PO₄. Solvente B: 90% MeOH/H₂O +
0.2% H₃PO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 2H,
J = 3Hz), 7.09 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, J = 7 Hz), 4.08
10 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.88 (s, 2H), 3.75 (d, 1H, J =
12 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H, J = 12, 3 Hz),
3.4 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 158.6, 142.1, 140.2,
15 133.8, 130.0, 128.7, 128.6, 128.3, 125.8, 82.9,
81.3, 79.0, 75.5, 71.1, 62.5, 55.1, 41.1.

Análisis calculado para C₂₀H₂₄O₆ LC-MS (M-H) 359

}

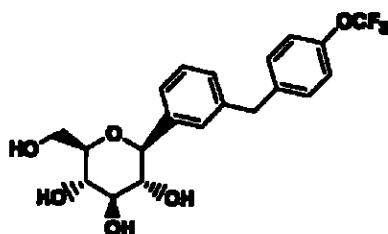
20

25

for
606

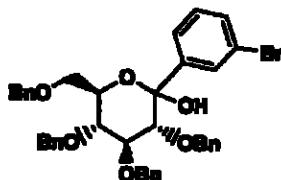
Ejemplo 3

5



A.

10



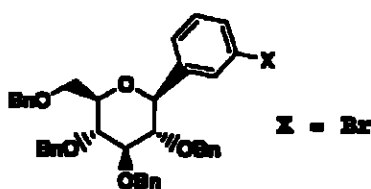
A una solución agitada a -78° de m-dibromobenceno (12.6 g, 53 mol) en 50 mL de THF seco
 15 bajo Ar, se añadió 20 mL de 2.56 M de *n*-BuLi (51 mmol) en hexano durante 10 minutos. Después de 40 minutos, se añadió 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (12 g, 22 mol) en 30 mL de THF durante 15 minutos. La solución se agitó por 1 hora a -78°
 20 (completa por tlc) previó al enfriamiento rápido con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL). Después del calentamiento a 20° , la reacción se diluyó en 2 partes con EtOAc previó al lavado con H_2O seguido por salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4 y la
 25 concentración usando un evaporador rotatorio, se

608
607

obtuvo 20 g de lactol del titulo crudo como un aceite, este se realizo más adelante sin purificación adicional.

5

B.



10

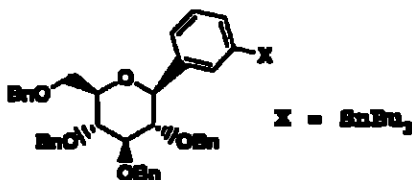
A una solución agitada a -45° de la parte cruda A lactol (20 g, 0.2 mol) en 60 mL de MeCN, se agrego Et_3SiH (7.8 mL, 45 mmol) seguido por la adición lenta durante 20 minutos de $BF_3 \cdot Et_2O$ (4.2 mL, 22 mmol). Cuando se completó por tlc después de una hora, la reacción se enfrió rápidamente por adición de K_2CO_3 acuoso saturado (25 mL) y la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron usando un evaporador rotatorio. El aceite resultante se tituló con 50 mL de hexano con lo cual, el sólido precipitó después de permanecer por 1 hora. Este material se colecto por filtración, se lavo con hexano frío dos veces y se secó con aire para proporcionar 8.9 g del β -m-bromofenil-C-

100709

glucosido del titulo deseado.

C..

5

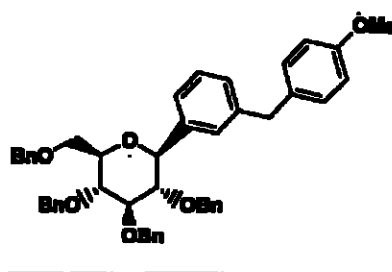


A una solución de la parte B C-glucosido β -m-
 10 bromofenilo (1.36 g, 2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0.06
 mmol) y hexabutildiestanano (2.724 g, 6 mmol) en
 tolueno seco (10 mL), se calentó con agitación bajo
 Ar a 80° por 15 horas. Después de la remoción del
 tolueno usando un evaporador rotatorio, el residuo
 15 se cromatografíó en gel de sílice usando 12:1 de
 EtOAc/hexano para eluir la estanona de arilo del
 título deseado (761 mg), más fracciones mezcladas,
 las cuales después de una segunda columna
 proporcionaron 92 g adicionales de estanona del
 20 título limpia, para un rendimiento total de 48%,
 seguido por 230 mg de β -m-bromofenil-C-glucosido de
 la parte B del iniciador recuperado.

25

810
609

D.

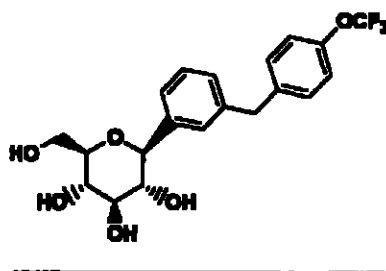


5

Una mezcla de estanona de la parte E (2.66 g, 3 mmol), cloruro de p-trifluorometoxibencilo (1.04 g, 6 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0.09 mmol) se sometió a reflujo bajo Ar en THF (1 ml) por 15 horas. Después de la remoción del THF con un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 10:1 de hexano/EtOAc para eluir 1.3 g del éter tetrabencílico del título deseado.

15

E.



20

La conversión al glucosido libre final se llevó a cabo por agitación 295 mg de éter

610

tetrabencílico de la parte D con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (15 mg) en EtOAc (3 mL) bajo 1 atmósfera de H_2 por 15 horas. El producto del título (104 mg) se aisló después por filtración, HPLC preparativo, y se removió del
5 solvente.

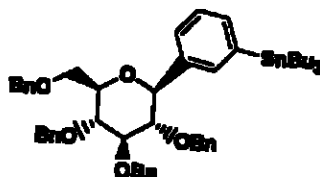
Tiempo de retención HPLC: 7.21 minutos, Columna Zorbax C-18 4.6x75 mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nm; gradiente 8 minutos 0-100% B
10 mantenido 3 minutos a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/ H_2O + 0.2% de H_3PO_4 . Solvente B: 90% de MeOH/ H_2O + 0.2 H_3PO_4 .

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.3 (m, 5H), 7.15 (m, 3H),
15 4.10 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.99 (s, 2H), 3.9 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3.7 (dd, 1H, $J = 12, 3$ Hz), 3.4 (m, 4H).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_6$ LC-MS (M-H) 413

20

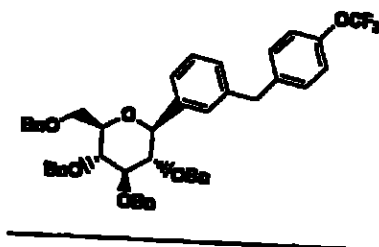
25



25

6/12 613

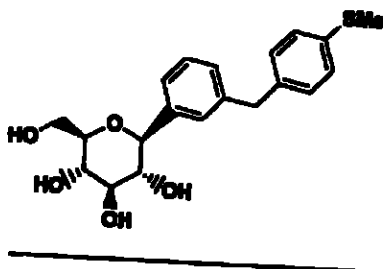
B.



5

Una mezcla de estano de la parte A (2.66 g, 3 mmol), cloruro de *p*-metiltiobencilo (1.04 mg, 6.0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0.09 mmol) se sometió a reflujo bajo Ar en THF (5 mL) por 15 horas. Después de la remoción de THF con un evaporador rotatorio, el residuo se cromatógrafió en gel de sílice usando 6:1 de hexano/EtOAc para eluir 1.2 g del éter de tetra-O-bencilo del título deseado seguido por 600 mg de tetra-O-bencileter del título que contiene Ph_3P .

C.



20

25

614
613

Se añadió 1 M de $\text{BCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL, 8 mmol) durante 5 minutos a una solución agitada a -78° de éter tetrabencilico de la parte B (295 mg, 0.4 mmol), bajo Ar en CH_2Cl_2 (0.25 mL). Después de 30 minutos, cuando el análisis tlc indicó que la reacción se completó, se agregaron 30 mL de 2:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PhMe}$ seguido por 2 mL de MeOH. El volumen se redujo por a la mitad usando un evaporador rotatorio y se agregó 10 mL de MeOH. Después se repitió este procedimiento 3x, todos los volátiles fueron removidos bajo vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando 5% de MeOH/ CH_2Cl_2 para eluir 143 mg del glucosido deseado en 90% de pureza. Este material se purificó a demás por HPLC preparativo de fase inversa para proporcionar 104 mg del glucosido deseado final.

Tiempo de retención HPLC: 6.69 minutos, columna Zorbax C-18 4.6x75 mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nm; gradiente 6 minutos 0-100% mantenido 3 minutos a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/ H_2O + 0.2 % de H_3PO_4 . Solvente B: 90% de MeOH/ H_2O + 0.2 % H_3PO_4 .

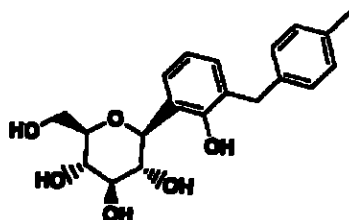
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J = 2 Hz), 7.15 (m, 5H), 4.09 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.92 (s, 2H), 3.86 (d, 1H, J = 12 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 12, 3 Hz), 3.4 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

5

Análisis calculado para C₂₀H₂₄O₆S LC-MS (M-H) 375

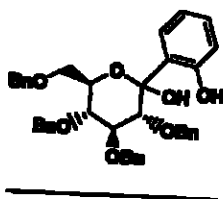
Ejemplo 5

10



A.

15



20

A una suspensión agitada de 60% de NaH (180 mg, 4.5 mmol) en THF (7 ml) bajo Ar, se añadió 2-bromofenol (350 µL, 3 mmol). Después de la agitación por 15 minutos, la reacción se enfrió a -78° y 1.4 M de *t*-BuLi/hexano (2.36 mL, 3.3 mmol) se añadió en

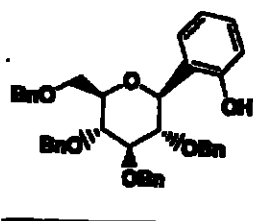
25 forma de gotas. Después de 10 minutos, la solución

615 616

se transfirió vía una cánula a una solución agitada a -78° de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (1.62 g, 3.0 mmol) en THF (5 mL). La reacción se enfrió rápidamente durante 15 minutos por adición 5 lenta de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ saturado y entonces se dejó calentar a 20° después de lo cual se agregó 200 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía en gel de sílice con 3:1 de 10 hexano/EtOAc proporcionó 390 mg del lactol del título deseado.

B.

15



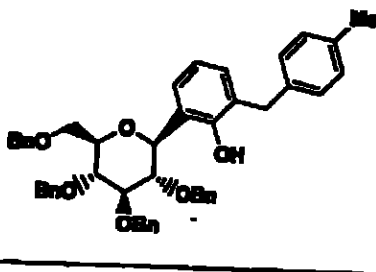
A una mezcla agitada 3:1 de $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 20 mL) que contiene lactol de la parte A (390 mg, 0.62 mmol) a -30° , se agregó Et_3SiH (197 μL , 1.23 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (78 μL , 0.62 mmol). Después de 1 hora la reacción se enfrió rápidamente por adición de 1 mL de K_2CO_3 saturado, se calentó a 20° y se diluyó con 25 100 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó

6/6

sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se cromatografió en gel de sílice con 3:1 de hexano/EtOAc proporcionando 269 mg de C-glucosido fenólico del título deseado.

5

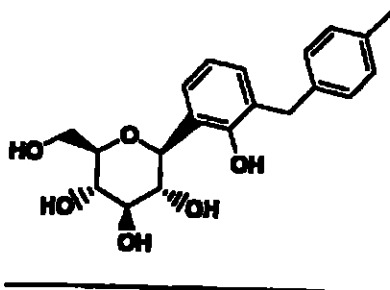
C.



10

A una solución de PhMe (1.1 mL) de fenol de la parte B (139 mg, 0.22 mmol) bajo Ar, se agregó 60% de NaH (11 mg, 0.27 mmol). Después de 10 minutos, el bromuro de 4-metilbencilo (46 mg, 0.25 mmol) se agregó como un sólido a la solución azul, la cual entonces se calentó a 80° por 3.5 horas hasta completarse por el análisis tlc. Después del enfriamiento seguido por la adición de NH₄Cl acuoso, la reacción se diluyó con EtOac. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se seco sobre MgSO₄ y se concentró. Se cromatografió en gel de sílice con 5:1 de hexano/EtOac proporcionando 71 mg del tetra-O-bencilglucosido del título deseado.

D.



5

La hidrogenólisis subsecuente del tetra-O-bencilglucosido de la parte C sobre Pd/C en MeOH bajo 1 atmósfera de H₂, proporcionó el producto del titulo final el cual se purificó por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa C18, un gradiente MeOH/H₂O 45-90% durante 10 minutos para eluir el β-C-glucosido deseado (2 mg).

15

Tiempo de retención HPLC: 6.754 minutos, 100% puro, YMC S3 ODS 4.6x50mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nm; gradiente 8 minutos 0-100% B mantenido 5 minutos a 100% B. Solvente A: 10 % de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄. Solvente B: 90% de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.15 (dd, 1H, J = 1.1, 7.7 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 1.2, 7.7 Hz), 6.77 (t, 1H, J

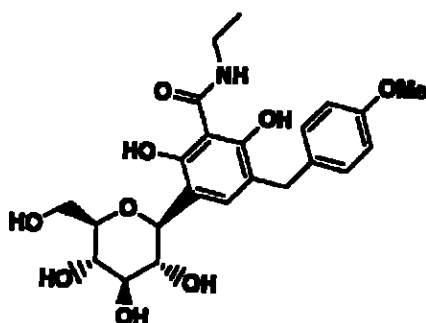
25

= 7.7 Hz), 4.44 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.87 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 4.9, 12.1), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).

5 Análisis calculado para $C_{20}H_{20}O_6$ LC-MS [M+H] 361, [M+Na] 383.

Ejemplo 6

10



15

A. N-etil-N-4-metoxibencil-2,6- dihidroxibenzamida

20 A una solución agitada de N-etil-4-metoxibencilamina (1.07 g, 6.49 mmol) en DMF (10 mL), se añadió ácido 2,6-dihidroxibenzoico (1.0 g, 6.49 mmol) seguido por HOAt (0.97 g, 7.14 mmol) y EDC (1.31 g, 6.81 mmol). Después de la agitación

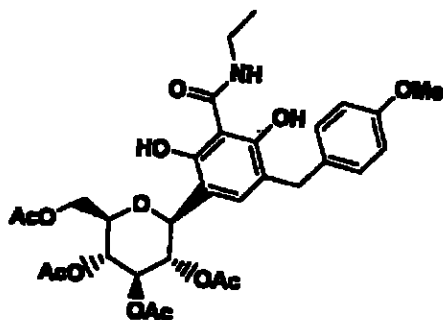
25 durante la noche, la reacción se diluyó con EtOAc

619

previó a ser lavada 3x con H₂O. Las capas orgánicas combinadas fueron extraídas una vez con EtOAc. Las fracciones orgánicas fueron combinadas una vez con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ antes de ser
5 concentradas usando un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando 75% de EtOAc/hexano como el eluyente. Las fracciones impuras prometedoras resultantes fueron purificadas adicionalmente por cromatografía en gel de sílice.
10 Se obtuvo un total de 631 mg de la 2,6-dihidroxibenzamida de N-etil-N-4-metoxibencilo deseada.

B.

15

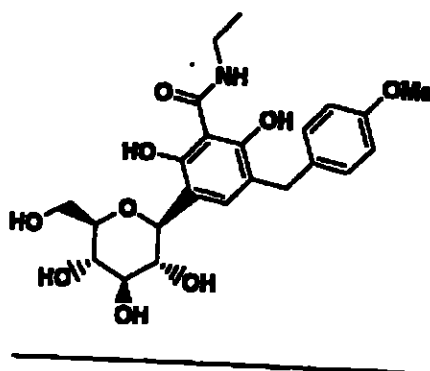


20

Una suspensión agitada de la amida de la parte A (630 mg, 2.09 mmol), CdCO₃ (939 mg, 5.44 mmol) en tolueno (30 mL), se sometió a reflujo por
25 1.5 horas usando una trampa Dean Stark previó a la

adición de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosopiranosilo (1.12 g, 2.72 mmol). Después de 15 horas de reflujo, no permaneció la amida inicial por el análisis tlc. La suspensión caliente se filtró a través de celite el cual se lavó con PhMe caliente y luego 3x con CHCl_3 caliente. Después de la remoción de los volátiles usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografio en gel de sílice. Una mezcla de O-glucosidos se eluyó con 1:1 de EtOAc/hexano previó al tetraacetato del C-glucosido del titulo deseado; se obtuvieron 172 mg del C-glucosido del titulo severamente contaminados.

C.



20

Se agito el éster impuro de la parte B en 6:1 de EtOH/ H_2O (1.4 mL) que contiene KOH (140 mg, 2.5 mmol) por 16 horas. La solución resultante se enfrió a 4°, se acidificó a pH 5 y luego se extrajo 2x con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se

622
621

lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 antes de la concentración usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativo con una columna de fase inversa YMC C_{18} usando un gradiente de MeOH/ H_2O de 45-90% durante 30 minutos para eluir el C-glucosido del título deseado (7.8 mg).

HPLC: 99.1%; Shimadzu LC-6^a, YMC S3 ODS (6.0 X 150 mm); relación de flujo de 1.5 mL/minuto; 10 detección a 220 nm; gradiente de elución 0-100% B sobre 30 minutos (A = 90% H_2O , 10 % de MeOH, 0.2% de H_3PO_4 y B = 90% de MeOH, 10% de H_2O , 0.2% de H_3PO_4); tiempo de retención = 23.4 minutos.

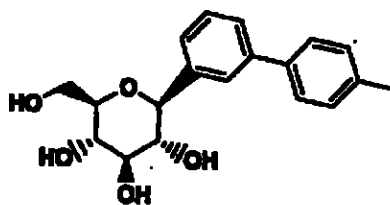
15 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.4-3.5 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.74 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, s)

20 ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 14.9, 35.1, 35.1, 55.7, 62.5, 71.2, 75.8, 79.6, 80.3, 82.3, 104.8, 114.7, 117.1, 122.7, 130.7, 134.5, 134.6, 151, 159.3, 161, 171.9.

25 MS (ESI +/-): (M + H) + @ 464; (M - H) - @ 462

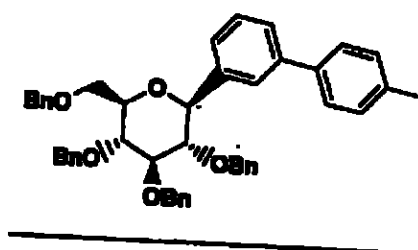
Ejemplo 7

5



A.

10

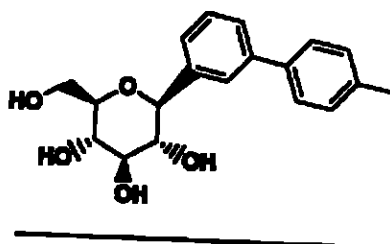


Una mezcla del ejemplo 3 de la parte B β -m-
15 bromofenil-C-glucosido (100 mg, 0.14 mmol), ácido *p*-
metilfenilborónico (59 mg, 0.43 mmol), Na_2CO_3 (46 mg,
0.43 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (153 mg, 0.13 mmol) en 3:1 de
PhMe/*EtOH* se agitó bajo Ar a 80° por 15 horas.
Después de la remoción de las volátiles usando un
20 evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en
gel de sílice. Se eluyó 10:1 de hexano/*EtOAc* del
glucosido del título deseado (90 mg) como un aceite
claro.

25

621
623

B.



5

A una solución de CH_2Cl_2 agitada a -78° (0.4 mL) de éter tetra-O-bencílico de la parte A (65 mg, 0.09 mmol) bajo Ar, se agrego 0.37 mL de un 1 M de BCl_3 en CH_2Cl_2 . Después de 1 hora, la reacción se enfrió rápidamente con 2 mL de MeOH y se dejó calentar a 20° . Después se ajustó el pH a ~ 7 con NaHCO_3 acuoso, la suspensión se extrajo 2x con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 y concentradas. El residuo resultante, después de la purificación por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa C18, proporcionó 6.6 mg del producto del título final. (Nota: el producto se destruyó parcialmente por el medio fuertemente ácido generado después del enfriamiento rápido de MeOH del BCl_3 .)

Tiempo de retención de HPLC: 6.353 minutos, 100% puro, Zorbax C-18 4.6x50 mm, 2.5 mL/minuto, detección a 220 nM; gradiente 8 minutos 0-100% B

624

mantenido 5 minutos a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄. Solvente B: 90% de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄.

5 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.65 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.39-3.37 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.20 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 3.89 (dd, 1H, J = 2.2, 11.9 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 5.7, 11.9 Hz), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

10

Análisis calculado para C₁₉H₂₂O₅ MS de baja resolución [M-H] 329

15

Ejemplos 8 a 53

Los ejemplos 8 a 43 de los compuestos expuestos en la siguiente tabla se prepararon empleando procedimientos de los Ejemplos 1 a 7 y los Esquemas de reacción 1 a 8 anteriores. Los compuestos de los Ejemplos 44 a 53 pueden ser preparados empleando los procedimientos de los Ejemplos 1 a 7 y los Esquemas de reacción 1 a 8. Se apreciará que los compuestos en donde A, el cual

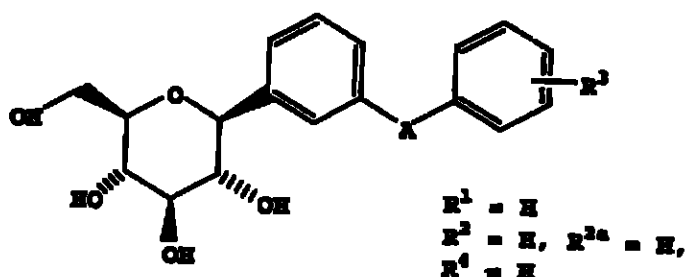
f26
675

puede ligarse a la posición orto, meta o para del anillo arilo unido al glucosido, puede ser uno cualquiera de $(CH_2)_n$, O, NH ó S, mientras R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 pueden ser cualquiera de los sustituyentes
5 definidos anteriormente, pueden ser preparado empleando los procedimientos de los Ejemplos 1 a 7 y los Esquemas de reacción 1 a 8.

10

Tabla 1

15



20

25

626

5

10

15

20

25

Ejemplo	A	R ¹	Metodo de ejemplo #	LC/MS o MS (M + H) ⁺
8	CH ₂	4-Me	1	345
9	CH ₂	4-OH	1	347
10	CH ₂	3-Me	2	345
11	CH ₂	H	3	331
12	CH ₂	3-OMe	3	361
13	CH ₂	4-CO ₂ Me	3	389
14	CH ₂	3,4-(OCH ₂ O)	3	375
15	CH ₂	4-CF ₃	3	399
16	CH ₂	4-NHAc	3	388
17	CH ₂	4-SO ₂ Me	3	409
18	CH ₂	4-Ph	3	407
19	CH ₂	4-NHSO ₂ Ph-4'-Me	3	500
20	CH ₂	4-NHSO ₂ Me	3	424
21	CH ₂	4-CO ₂ H	3	375
22	CH ₂	4-Tiadiazole	3	415
23	CH ₂	4-Tetrazol	3	399
24	CH ₂	4-OCH ₂ Ph-4'-CN	1	462

627
688

5

10

15

20

25

25	CH ₂	4-OCHF ₂	1	397
26	CH ₂	4-iPr	3	373
27	CH ₂	2-iPr	3	373
28	CH ₂	4-OnPr	1	389
29	CH ₂	4-Tetrazol - 2'-Me	3	413
30	CH ₂	4-Tetrazol - 1'-Me	3	413
31	CH ₂	4-OPh	1	423
32	CH ₂	4-nPr	1	373
33	CH ₂	4-nBu	1	387
34	CH ₂	4-SO ₂ Et	1	423
35	CH ₂	4-SO ₂ nPr	1	437
36	CH ₂	4-SO ₂ Ph	3	471
37	Unido	H	7	317
38	Unido	3-Me	7	331
39	Unido	4-MeO	7	347
40	(CH ₂) ₂	H	1	343 (M-H)
41	(CH ₂) ₂	4-Me	1	357 (M-H)
42	Unido (enlace para)	H	7	317
43	CH ₂ (enlace orto)	H	1	331
44	(CH ₂) ₂	H	1	
45	(CH ₂) ₂	4-Me	1	

628

46	O	H	Esquema 6	
47	O	4-Me	Esquema 6	
48	O	4-Et	Esquema 6	
49	O	4-MeS	Esquema 6	
50	NH	H	Esquema 7	
51	NH	4-Me	Esquema 7	
52	S	H	Esquema 8	
53	S	4-Me	Esquema 8	

5

10

15

20

25

630

el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂, ó R³ y R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o
5 siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, y R^{5g}, son independientemente alquilo inferior;

10 R⁶ y R^{6c} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete
15 elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres
20 de profármacos del mismo; con la condición de que cuando A es (CH₂)_n en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al menos, uno de R¹, R² y R^{2a} es OH o OR⁵, entonces, al menos uno de R¹, R² y R^{2a} es CF₃, OCF₃, ó OCHF₂ y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, -OCHF₂, -
25 OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo,

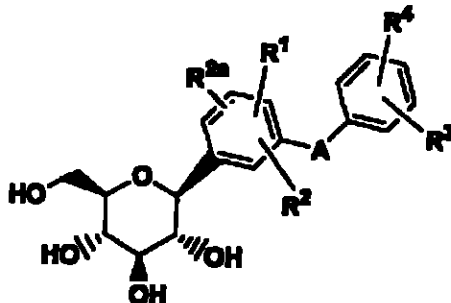
631

arilo, $-SR^{5a}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2arilo$.

2. El compuesto como se define en la
 5 reivindicación 1, con la condición de que cuando A
 es $(CH_2)_n$, en donde n es 0, 1, 2, ó 3 ó A es 0, y al
 menos, uno de R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , y R^4 es OH o OR^5 ,
 entonces al menos uno de R^1 , R^2 y R^{2a} son CF_3 , OCF_3 , o
 $OCHF_2$ y/o al menos uno de R^3 y R^4 es CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 ,
 10 $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2arilo$,
 arilo, $-SR^{5a}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2arilo$.

3. El compuesto como se define en la
 15 reivindicación 1, caracterizado porque tiene la
 estructura

20



25

4. El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde A es $(CH_2)_n$.

5. El compuesto como se define en la reivindicación 3, en donde A es CH_2 ó O ó S.

6. El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde A es CH_2 ó O ó S;

R^1 , R^2 y R^{2a} se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo o $OCHF_2$ o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} son H y el otro es $OCHF_2$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente a partir de alquilo, alcoxi, CHF_2O , $R^{5a}S$, OH, $R^{5a}O$, CO_2R^{5b} , -3,4-(OCH_2O),

CF_3 , $R^{5c} \text{---} \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \text{---} NH \text{---}$, $R^{5f}SO_2$, arilo, aril SO_2NH , $R^{5d}SO_2NH$, CO_2H , tiadiazol, tetrazol, aril- CH_2O , CF_3O , ariloxi o H.

7. El compuesto se define en la reivindicación 6, en donde A es CH_2 , R^1 , R^2 y R^{2a} son cada uno H, R^3 es H, R^4 es alquilo, $R^{5a}O$, CHF_2O , CF_3O ,

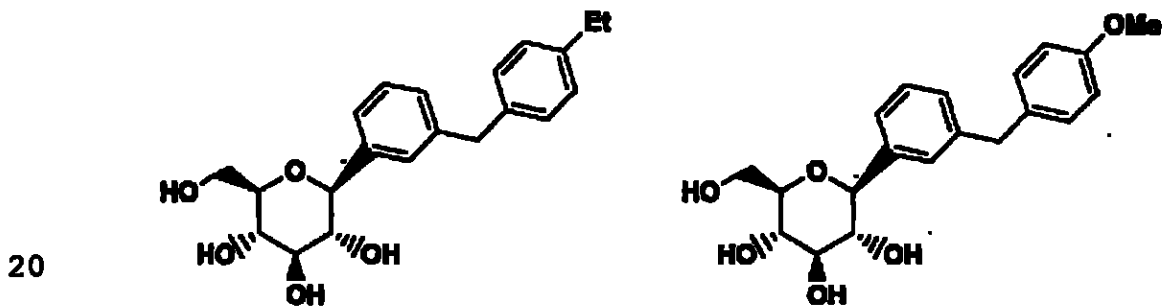
633

o R⁵S.

8. El compuesto como se define en la
5 reivindicación 3, en donde A es CH₂, R¹, R² y R^{2a} son
cada uno H, y uno de R³ y R⁴ es alquilo, y otro es H.

9. El compuesto como se define en la
10 reivindicación 3, en donde A es CH₂, R¹, R² y R^{2a} son
cada uno H, R³ es H y R⁴ es 4-C₂H₅.

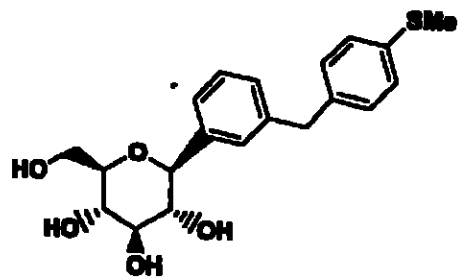
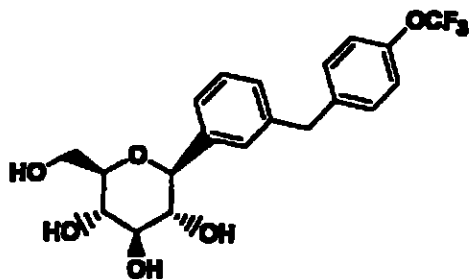
10. El compuesto como se define en la
15 reivindicación 3, en donde la estructura



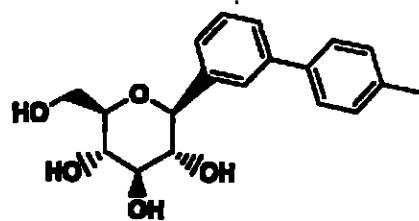
25

634

5

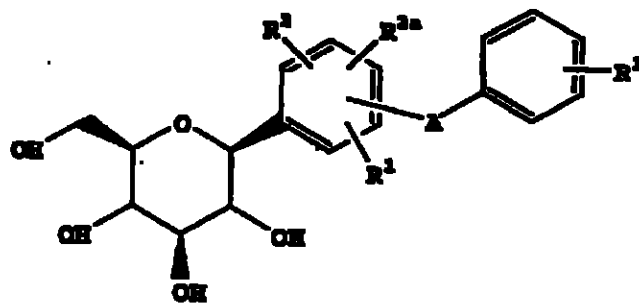


10



11. El compuesto como se define en la
reivindicación 1, en donde tiene la estructura
15 expuesta siguiente:

20



en donde A es CH₂ y meta para el glucosido, R¹, R² y
25 R^{2a} son cada uno H, a menos que de indique de otro

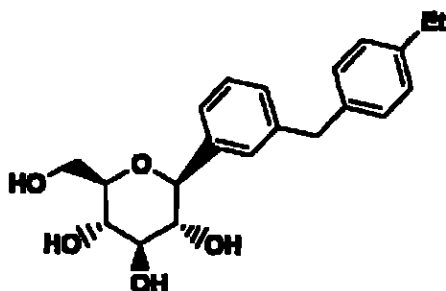
625

modo, R^3 es como sigue: 4-Me, 4-OH, 3-Me, H, 3-OMe, 4-CO₂Me, 3,4-(OCH₂O), 4-CF₃, 4-NHAc, 4-SO₂Me, 4-Ph, 4-NHSO₂Ph-4'-Me, 4-NHSO₂Me, 4-CO₂H, 4-tiadiazol, 4-tetrazol, 4-OCH₂Ph-4'-CN, 4-OCF₃, 4-ⁱPr, 2-ⁱPr, 4-OⁿPr, 4-tetrazol-2'-Me, 4-tetrazol-1'-Me, 4-Oph, 4-ⁿPr, 4-ⁿBu, 4-SO₂Et, 4-SO₂ⁿPr, 4-SO₂Ph, H (A es un enlace), 3-Me (A es un enlace), 4-MeO (A es un enlace), H (A es (CH₂)₂), 4-Me (A es (CH₂)₂), H (A es orto CH₂), H (A es un enlace para).

10

12. El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde tiene la estructura

15



20

13. Una combinación farmacéutica que comprende un agente antidiabético y/o un agente hipolipidémico y un compuesto como se define en la reivindicación 1.

25

63

14. La combinación farmacéutica como se define en la reivindicación 13, caracterizada porque el agente antidiabético es una biguadina, una sulfonilurea, un inhibidor de la glucosidasa, una tiazolidinodiona, un sensibilizador de la insulina, un péptido-1 (GLP-1) como la glucanona, insulina, en un inhibidor $\alpha P2$, un agonista dual α/γ , un agonista PPAR α , o un agonista PPAR γ y/o una meglitinida.

10

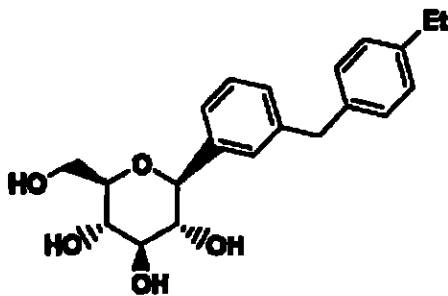
15. La combinación como se define en la reivindicación 14, caracterizada porque el agente antidiabético en metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamina, glicasida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, y/i insulina.

16. La combinación como se define en la reivindicación 13, caracterizada porque el agente hipolipidémico es un inhibidor MTP, un inhibidor de la sintetasa de escualeno, un inhibidor de la reductasa HMG CoA, un derivado de ácido fíbrico, un inhibidor ACAT, un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor cotransportador del Na^+ ileal/bilis, un

hipertrigliceridemia, arteroesclerosis, hipertensión
o para incrementar los niveles de lipoproteína de
alta densidad, el cual comprende la administración a
especies de mamíferos en necesidad de un
5 tratamiento una cantidad efectiva terapéuticamente
de un compuesto como se define en la reivindicación
1.

10 20. El método como se define en la
reivindicación 19, en donde el compuesto se define
en la reivindicación 1, tiene la estructura

15



20

21. Un método para el tratamiento de la
diabetes tipo II, que comprende la administración a
una especie de mamíferos en necesidad del
tratamiento, de una cantidad terapéuticamente
25 efectiva de un compuesto como se define en la

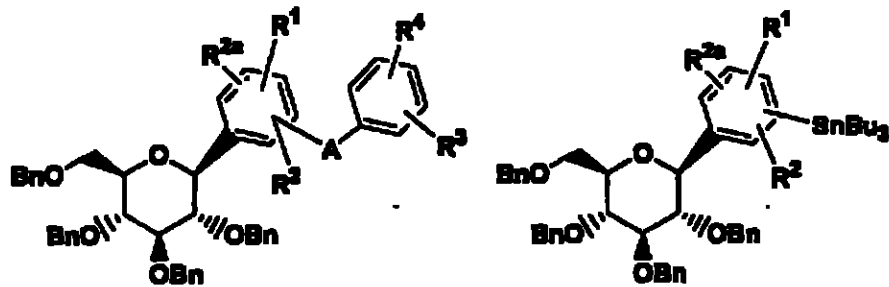
640
638

reivindicación 1, sólo o en combinación con otro agente anti-diabético y/o un agente hipolipidémico.

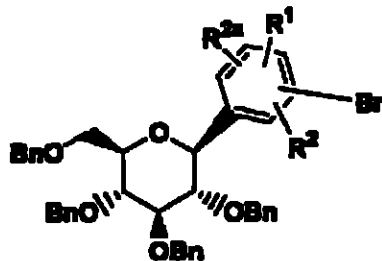
5

22. Un compuesto que tiene la estructura

10



15



en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente
 20 hidrogeno, OH, OR⁵, alquilo inferior, CF₃, OCF₃ o
 halógeno o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos
 a los cuales están unidos, pueden formar un
 carbociclo o heterociclo deseado de cinco, seis o
 siete elementos los cuales pueden contener 1 a 4
 25 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S,

84
63

SO, y/o SO₂;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a}, OArilo, OCH₂Arilo, alquilo inferior, cicloalquilo, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halógeno, -CN, 5 -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR⁶R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete elementos, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂, ó R³ y 10 R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos, forman un carbociclo o heterociclo deseado de cinco, seis o siete elementos, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

15 R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5e}, R^{5f} y R^{5g} son independientemente alquilo inferior;

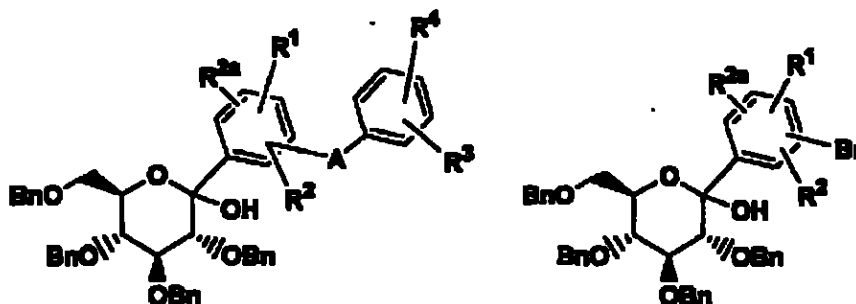
R⁶ y R^{6a}, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} 20 junto con el nitrógeno los cuales están unidos forman un heterociclo deseado de cinco, seis o siete elementos, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, o 25 una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, todos

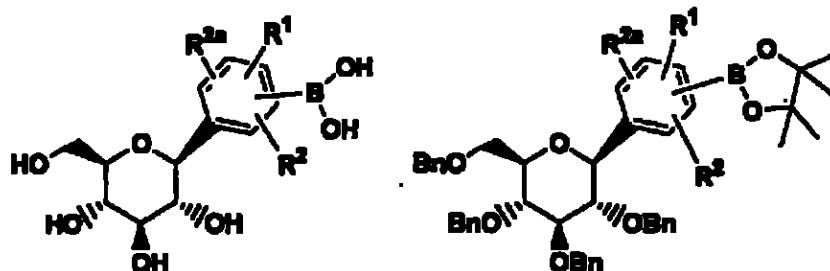
los mismos estereoisómeros y un éster profármaco del mismo con la condición de que A es $(CH_2)_n$ donde n es 0, 1, 2 o 3 o A es O y al menos uno de R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 es OH o OR^5 , que al menos uno de R^1 , R^2 y R^{2a} es CF_3 , OCF_3 , o $OCHF_2$ y/o al menos uno de R^3 y R^4 es CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Arilo$, $Arilo$, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Arilo$;

o un compuesto de la estructura

10



15



20

en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrogeno, OH, OR^5 , alquilo inferior, CF_3 , OCF_3 o halógeno o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo

643
641

o heterociclo deseado, de cinco, seis o siete elementos, los cuales pueden contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

- 5 R³ y R⁴ son independientemente hidrogeno OH, OR^{5a}, OArilo, OCH₂Arilo, alquilo inferior, cicloalquilo, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halógeno, -CN, -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR⁶R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂Arilo, Arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂Arilo,
- 10 o un heterociclo de cinco, seis o siete elementos los cuales contiene 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂ o R³ y R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos forman carbociclo o heterociclo deseado de cinco, seis o
- 15 siete elementos, los cuales pueden contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

 R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5e}, R^{5f} y R^{5g} son independientemente alquilo inferior;

- 20 R⁶ y R^{6a} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, cicloalquilo o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo deseado de cinco, seis o siete elementos, los cuales pueden contener de 1 a 4
- 25 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S,

644
G12

SO, y/o SO₂;

A es O, S, NH o (CH₂)_n donde n es 0 - 3, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, todos los mismos esteroisomeros y un éster profármaco del mismo.

10

15

20

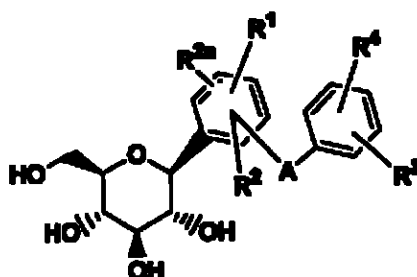
25

643

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos inhibidores para
5 inhibir el SGLT2, que tienen la fórmula

10



en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente
15 hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo inferior, CF_3 , $OCHF_2$,
 OCF_3 , o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los
carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un
carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete
elementos, deseados;

20 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno,
OH, OR^{5a} , Oarilo, OCH_2 arilo, alquilo inferior,
cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-$
 CO_2R^{5b} , $-CO_2H$, $CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-$
 $NHSO_2$ arilo, arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo, o
25 un heterociclo de cinco, seis o siete elementos, ó

646-
644

R³ y R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} y R^{5h} son
5 independientemente alquilo inferior;

R⁶ y R^{6a}, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete
10 elementos deseados;

A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3.

Se proporciona también un método para el tratamiento de la diabetes y padecimientos relacionados empleando una cantidad que inhibe el
15 SGLT2 del compuesto anterior sola o en combinación con otro agente antidiabético o un agente hipolipidémico.

20

25

647
645

PODER DEL ABOGADO
PARA LA SOLICITUD PROVISIONAL

Número del Documento del Abogado LA0049*

Nombrado, Bruce Ellsworth, William N. Washburn, Philip M. Sher, Gang Wu y Wie Meng, inventor(es) de la solicitud Provisional para la patente Estadounidense para INHIBIDORES SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILLO Y METODO

☒ una copia del cual se adjunta a esta

☐ que tiene el Número de Solicitud _____ presentado _____, 2000

se hace(n) con ello designación a Burton Rodney, Reg. No. 22,076, Stephen B. Davis, Reg. No. 26,693, Suzanne E. Babajko, Reg. No. 32,880, Barry J. Marenberg, Reg. No. 40,715, Joan E. Switzer, Reg. 34,740, y Ronald S. Hermenau, Reg. No. 34,620 Post Office Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000; todos de Bristol-Myers Squibb Company, mis gentes y/o abogados para continuar esta solicitud y para gestionar todos los negocios en la Oficina de Patentes y Marcas Comerciales conectadas con esta.

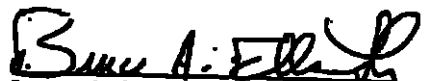
Favor de enviar correspondencia a:

Burton Rodney
Bristol Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, N.J, 08543-4000

Dirigir las llamadas telefónicas a: (609) 252-4336

Fecha: 10/8/99

Bruce Ellsworth
Nombre del inventor signo o impreso


Firma del Inventor

7 Glenview Drive
Dirección de la Oficina Postal
Princeton, NJ 08540

☐ Agregar página(s) para firma(s) por los inventores nombrados adicional

648
646

Fecha: octubre 8, 1999

William N. Washburn
Nombre del inventor signo o impreso

William N. Washburn

Firma del Inventor

120 Pleasant Valley Road
Dirección de la Oficina Postal

Titusville, NJ 08560

Fecha: octubre 8, 1999

Philip M. Sher
Nombre del inventor signo o impreso

Philip M. Sher

Firma del Inventor

18 Mifflin Court
Dirección de la Oficina Postal

Plainsboro, NJ 08536

Fecha: octubre 8, 1999

Gang WU
Nombre del inventor signo o impreso

Gang WU

Firma del Inventor

616 East Melissa Circle
Dirección de la Oficina Postal

Yardley, PA 19067



INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-77048.

Fecha: 11 de Octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de mayo de 1999,
del folio 106.177 al folio 106.186 del libro
de Protocolo N° 370, obra el poder N° 19358
conferido por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(a) en Princeton, New Jersey,
E.U.A.

al doctor Ramiro Castro Duque y/o Hector
Gómez Mejía

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-77048

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--|--|--|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

*.Debe aclararse la fecha de la solicitud No. 60/194,615, debido a que en la solicitud aparece 00-04-95.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 11 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1931
00 077.048.
A 61 K 31/70

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 22, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

650

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO	1931
EXPEDIENTE	00 077.048
IPC	A 61 K 31/70

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de l más característico de los inhibidores inventados.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.
3. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Noviembre 22 del 2000
--	------------------------------------	--



Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A

651

EXPEDIENTE 00-77048

AUTO 3685

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los 26 NOV 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 30 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia