



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

05-562

21 EXPEDIENTE No

54 TITULO Nuevos derivados de glicosido de Tiopeno,
metodos para la preparacion de los mismos,
medicamentos que comprenden dichos compuestos,
y su uso

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H 17/00

71 SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt am. Main, Alemania

74 APODERADO Justino Hellmann Prestepo

22 BOGOTA, D C , 5 de enero de 2005

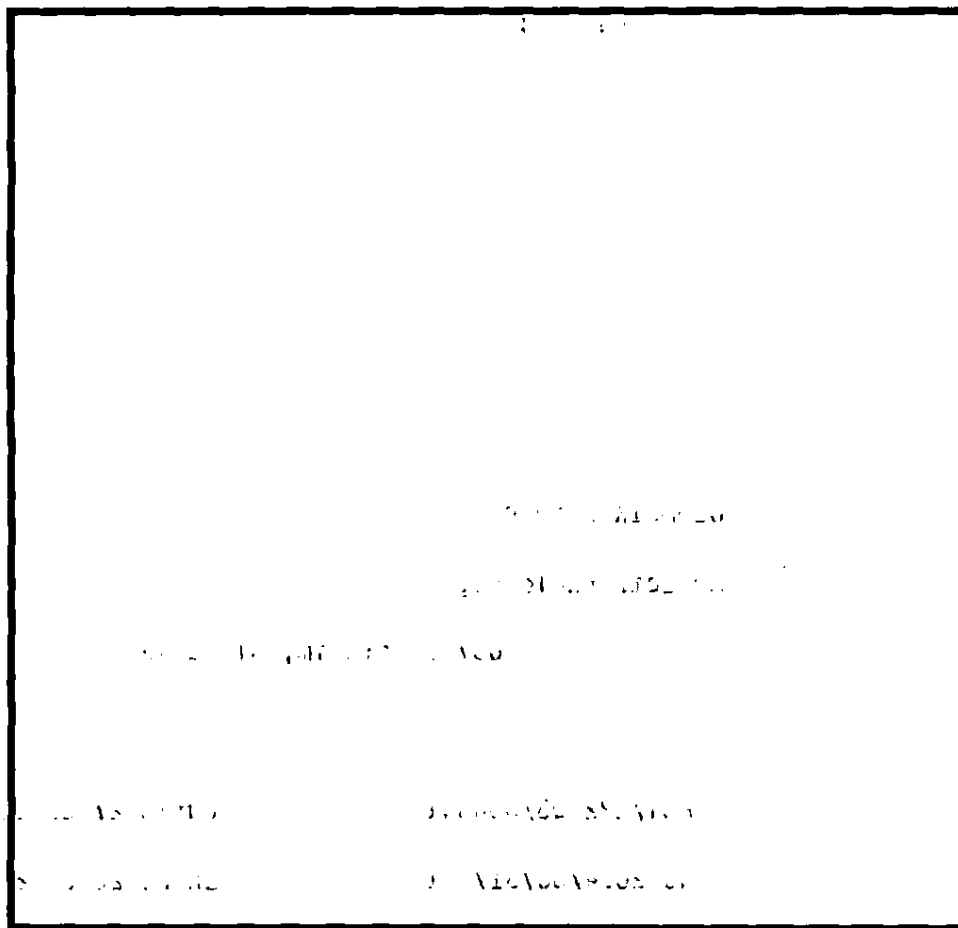
(55)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
② SOLICITANTE (71)	Nombre: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Dirección: Brüningsstrasse 150, 65929 Frankfurt am Main, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt am Main, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.878.023 TP 5903
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: GLOMBIK Heiner Dirección Am Lotzenwald 42, Nacionalidad o Domicilio: 65719 Hofheim, Alemania		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2003/006841</u> Fecha <u>Junio 27 de 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/007517 A1</u> Fecha <u>Enero 22 de 2004</u>			
⑥ Título (54) <u>NUEVOS DERIVADOS DE GLICOSIDO DE TIOFENO, METODOS PAR LA PREPARACION DE LOS MISMOS, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN DICHS COMPUESTOS, Y SU USO.</u>			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07H 17/00</u> <u>A61K 31/4042</u>			
⑧ PRIORIDAD: SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen Alemania	(32) Fecha Julio 11, 2002	(31) Número de Solicitud 102 31 370.9
⑨ Comprobante de pago No. 04 - 99,597 Fecha Diciembre 27, 2004			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros **Reporte de Búsqueda Internacional**

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: [Handwritten Signature]

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
FRICK Wendelin	Schommühlstrasse 3,	65510 Hünstetten- Beuerbach, Alemania
HEUER Hubert	Am Sportfeld 74,	55270 Schwabenheim, Alemania
KRAMER Werner	Henry-Moisand-Strasse 19,	55130 Mainz- Laubenheim, Alemania
BRUMMERHOP Harm	Rotlintstrasse 20,	60316 Frankfurt, Alemania
PLETTENBURG Oliver	Im Höhlchen 15,	65795 Hattersheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 134

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 99,597
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2004

Radicacion : 05000562 00000000
Fecha (AMD): 2005-01-05 15:26:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PRIETO GUTIERREZ Y CARRIZCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	33239372	27/12/2004	4,454,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 56605

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. H LLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from abatement and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted; to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi) Signature(s)
- Prokurist - Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recibir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a autoridades de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en proceso de concesión; recibir toda clase de documentos, recibiendo el resguardo respectivo, y, en general, para dar cumplimiento a todas las medidas que creyere convenientes para la defensa de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento, declaro que lo que el (ellos) hiciera o hicieren será válido y bueno todo cuanto lo (ellos) hiciera o hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;
and that said company exists and is organized in
D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to
his having examined the respective documents to which
he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que
antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempe-
ña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha
compañía existe y está organizada en

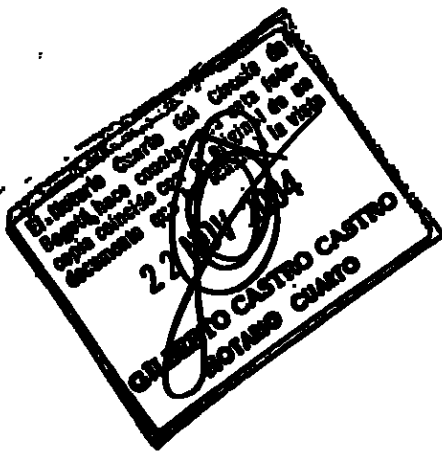
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber exami-
nado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



It is officially certified hereby that

Die umstehenden heute vor mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me - have signed this document.

- persönlich bekannt - werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is confirmed, that the person mentioned sub 1. according to the Commercial Register which has been inspected by the Notary Public today as Prokurist is entitled to jointly with an other authorized person sign for and represent in legally binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die zu 1. genannte Person laut Eintragung im Handelsregister, das vom Notar heute eingesehen wurde, als Prokurist mit einem anderen Zeichnungsberechtigten zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned sub 2. is authorized according to the Authorization of June 2, 1997 to act as proxy and to represent said company in legally binding manner together with an other authorized person of this company.

und der zu 2. Genannte aufgrund der vorliegenden Handlungsvollmacht vom 2. Juni 1997 handlungsbevollmächtigt und zugleich mit einem anderen Zeichnungsberechtigten der Firma zur Vertretung dieser Firma tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

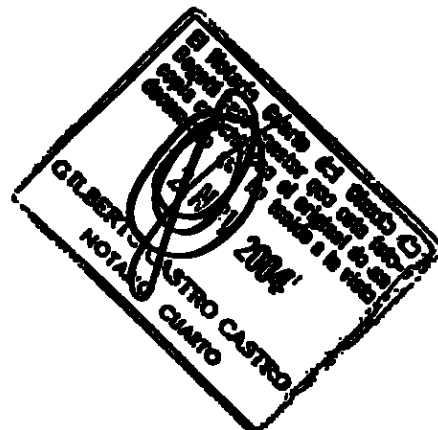

Notary Public
Notar



Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40


Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Breit
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels wird hiernit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

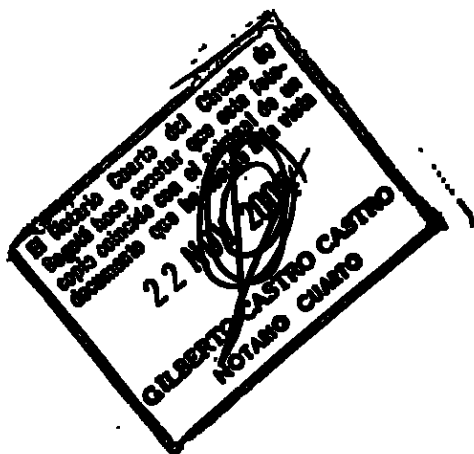
Frankfurt am Main, den 17. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung




Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

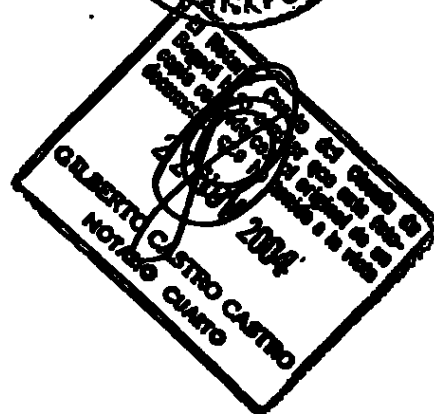
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Angel

187351

POD 22 JEN

FIRMA APARECE
CON FRENTE DESTACADO
LAS FIRMAS DEBEN

El Estado tiene el deber de
proteger a los ciudadanos
que se encuentran en el extranjero
22 MAR 2008
GILBERTO CASTRO CASTRO
Notario Publico

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 MAR 21 A las 20

Bohara

FELEGALIZACIONES

DE RELACIONES EXTERIORES

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

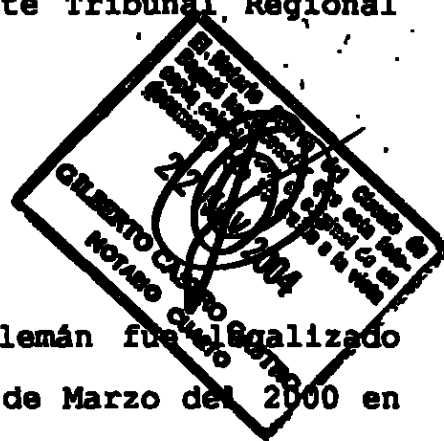
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



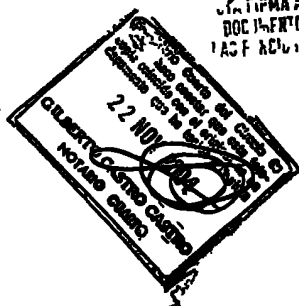
El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 3438 Minjusticia

EXTERNAIS
DOOF
100228
WIK
CITIPMA APARECE TA
DOC 14-FEITO DESEMP NA
ACE ACILIES INDUALAS

2006 MAR 23 14:04
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D C



- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

Beschreibung

Neue Thiophenglycosidderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

5

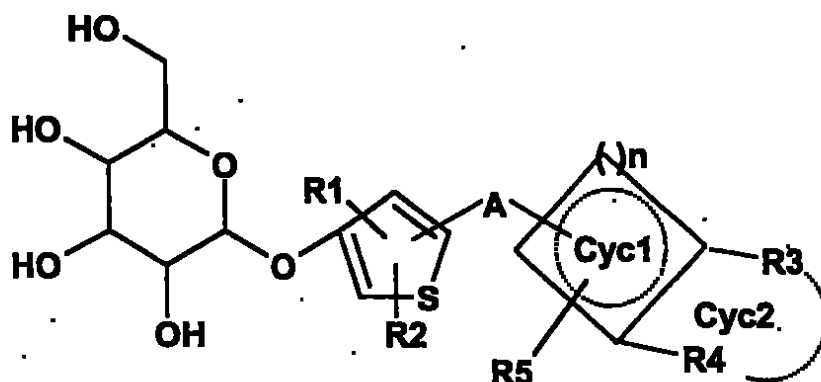
Die Erfindung betrifft substituierte Thiophenglycosidderivate, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

Bekannt ist das Antirheumatikum Tenidap (β -D-glucopyranosid-uronsäure, 5-[(Z)-[1-
10 (aminocarbonyl)-5-chlor-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidenhydroxymethyl-3-thienyl)]
(H.G. Fouda et al., CA: 1997:165448) sowie 3-Amino-2-benzoyl-5-glucopyranosyl-
amino-thiophen-Verbindungen (J. Fuentes et al, Tetrahedron Asymmetry, 1998, 9,
2517-2532).

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen zur Verfügung zu
stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2
möglich ist.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,

20



worin bedeuten

25 R1, R2 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-Alkyl,
COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-

C_6)-Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, $HO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy- (C_1-C_6) -alkyl, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkylcarbonyl, wobei in den Alkyl- und Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

5 SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $S-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $S-(CH_2)_o$ -Phenyl, $SO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO-(CH_2)_o$ -Phenyl, $SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO_2-(CH_2)_o$ -Phenyl, wobei $o = 0 - 6$ sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 substituiert sein kann;

10 NH_2 , $NH-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $NH(C_1-C_7)$ -Acyl, Phenyl, $O-(CH_2)_o$ -Phenyl, wobei $o = 0 - 6$ sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

15

A (C_0-C_{15}) -Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkandiylrests unabhängig voneinander durch $-O-$, $-(C=O)-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-S-$, $-CH(OH)-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-(S=O)-$, $-(SO_2)-$, $-N[(C_1-C_6)-Alkyl]-$, $-N[(C_1-C_6)-Alkyl-Phenyl]-$ oder $-NH-$ ersetzt sein können;

20

n eine Zahl von 0 bis 4;

Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;

25

R3, R4, R5 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, NO_2 , CN, $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CO(C_1-C_4)$ -Alkyl, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CON[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_1-C_{12}) -Alkoxy, $HO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy- (C_1-C_6) -alkyl, wobei in den Alkyl- und Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

30 SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $S-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $S-(CH_2)_o$ -Phenyl, $SO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO-(CH_2)_o$ -Phenyl, $SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

$\text{SO}_2(\text{CH}_2)_o\text{-Phenyl}$, wobei $o = 0 - 6$ sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 substituiert sein kann;

5 NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-Acyl}$, Phenyl, $(\text{CH}_2)_o\text{-Phenyl}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{-Phenyl}$, wobei $o = 0 - 6$ sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 ; oder

10 R3 und R4 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen einen 5 bis 7 gliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_5)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_5)\text{-Alkynyl}$, wobei jeweils eine CH_2 -Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder
15 durch H, F, Cl, OH, CF_3 , NO_2 , CN, $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, OCF_3 substituiert sein kann und

R5 Wasserstoff;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin A mit dem Thienylring in 2 Position verknüpft ist.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

25

R1, R2 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, NO_2 , CN, COOH , $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkynyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $\text{HO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, Phenyl, Benzyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkylcarbonyl}$,
30 $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, wobei in den Alkyl- und Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

- A** (C₀-C₁₅)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkandiylrests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;
- 5**
n eine Zahl 2 oder 3;
- Cyc1** ein 5 bis 6 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;
- 10**
R3, R4, R5 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-Phenyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl- und Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 15**
oder
- R3 und R4** gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen einen 5 bis 7 gliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkinyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann, und
- 20**
25
R5 Wasserstoff.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

30

R1, R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, HO-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl-CF₂-,

Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, COO(C₁-C₄)-Alkyl;

A
5 -CH=CH-CH₂- oder (C₁-C₄)-Alkandiy, wobei eine oder zwei CH₂-Gruppen auch ersetzt sein können durch -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, -NH-, -CHF-, -CF₂-, -O-;

n eine Zahl 2 oder 3;

10 Cyc1 ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;

R3,R4,R5 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO₂, OH, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, OCF₃, OCH₂CF₃, S-(C₁-C₄)-Alkyl, COOH, HO-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₂)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₂)-Alkoxy-Phenyl, oder

15

R3 und R4 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -O-(CH₂)_p-O-, mit p = 1 oder 2, -O-CF₂-O-, -CH=CH-CH=CH- und

R5 Wasserstoff bedeuten.

20

Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin R2 Wasserstoff bedeutet.

25

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 Wasserstoff, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl,

30

R2 Wasserstoff,

A $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$, $-\text{C}_3\text{H}_6-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$;

n eine Zahl 2 oder 3;

5

Cyc1 ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch S ersetzt sein kann;

R3, R4, R5 Wasserstoff, F, Cl, J, NO_2 , OH, CN, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_1-C_8) -Alkoxy, $\text{O}-\text{CH}_2$ -Phenyl, OCF_3 , $\text{S}-\text{CH}_3$, COOH oder

10

R3 und R4 gemeinsam $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, mit $p = 1$ oder 2, $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, und

R5 Wasserstoff bedeuten.

15

Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin

A $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeutet oder

20 Cyc1 Phenyl bedeutet oder

Cyc1 Thienyl bedeutet.

Ferner seien insbesondere Verbindungen der Formel I genannt, worin

25

Cyc1 monosubstituiert ist, oder

Cyc1 para-substituiert ist, oder

Cyc1 meta-substituiert ist.

30

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

- 5 Die Alkylreste, einschließlich Alkoxy, Alkenyl und Alkynyl, in den Substituenten R1, R2, R3, R4 und R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Die Zuckerreste in den Verbindungen der Formel I stehen sowohl für L- als auch für D-Zucker in ihrer alpha(α)- und beta(β)-Form, wie z.B. Allose, Altrose, Glucose,

- 10 Mannose, Gulose, Idose, Galactose, Talose. Bevorzugt seien genannt: β -Glucose, β -Galactose, β -Allose und α -Mannose, besonders bevorzugt β -Glucose, β -Allose und α -Mannose, ganz besonders bevorzugt β -Glucose.

- Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit
15 gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und
20 Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und
25 Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

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

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Ein-

- zeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur
- 5 Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich
- 10 für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen
- 15 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.
- 20 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten
- 25 Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure
- 30 und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich

die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen 5 enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

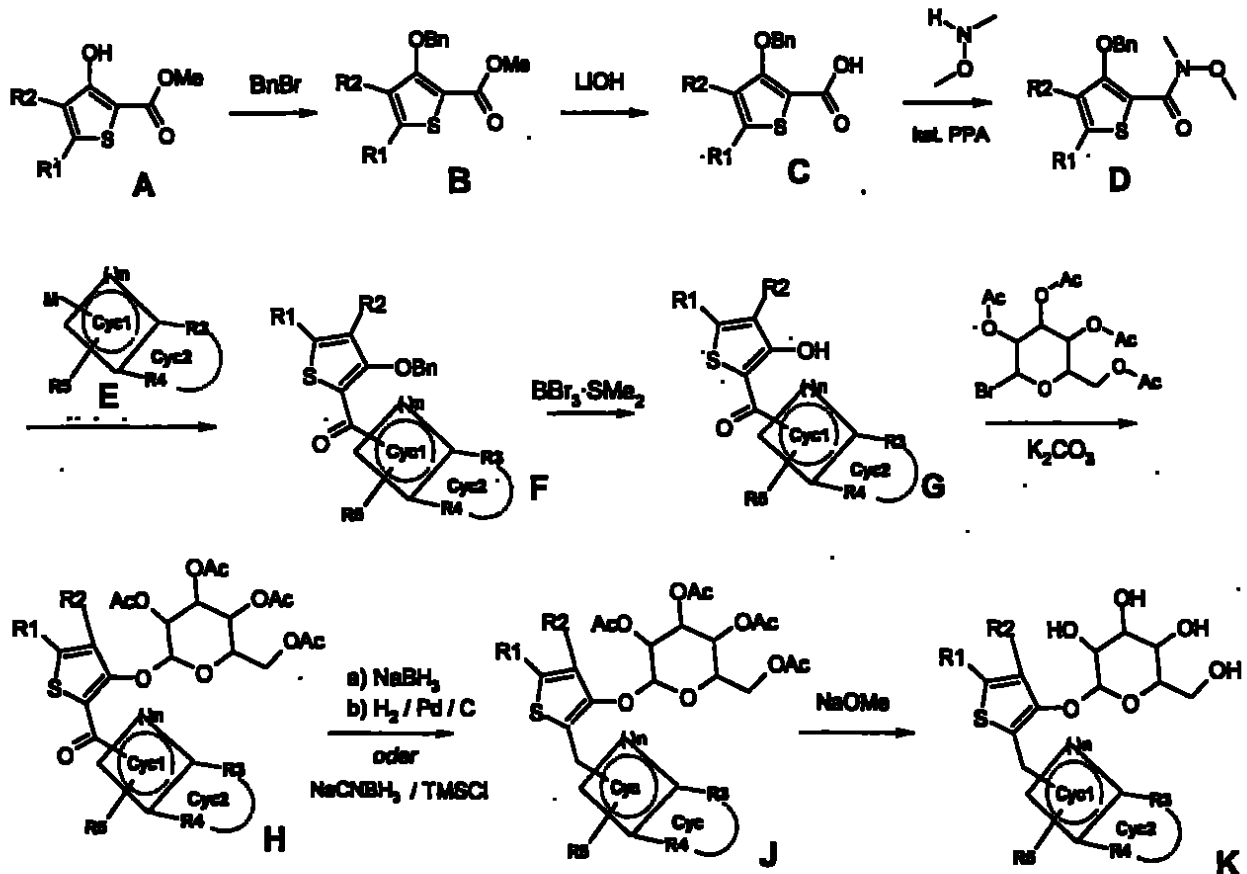
Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen 10 Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. 15 Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

20 Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem 25 Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, die entsprechend den folgenden Reaktionsschemata A, B, C, D und E erhalten werden können:

Verfahren A:



5 Es wird die Verbindung der allgemeinen Formel A, wobei R₁ und R₂ die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in DMF mit CsCO₃ oder einer anderen geeigneten Base deprotoniert und anschließend mit Benzylbromid umgesetzt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel B erhalten wird.

10 Die Verbindung B wird in einer Mischung aus Methanol, Tetrahydrofuran und Wasser gelöst und durch Umsetzung mit Lithiumhydroxid in die Verbindung der allgemeinen Formel C überführt.

Die Verbindung C wird mit N,O-Dimethylhydroxylamin unter Verwendung von Propanphosphonsäureanhydrid oder einem anderen geeigneten Aktivierungsreagenz zur Knüpfung von Amidbindungen in die Verbindung der allgemeinen Formel D überführt.

Die Verbindung D wird mit einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel E, wobei M = Li, MgCl, MgBr bedeutet, und Cyc1, Cyc2, n, R3, R4, R5 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lewissäure (LA), vorzugsweise Zinntetrachlorid oder Aluminiumtrichlorid, versetzt und zur Verbindung der allgemeinen Formel F umgesetzt.

Zur Abspaltung des Benzylethers wird die Verbindung F entweder in Methylenchlorid gelöst und mit BBr₃-Dimethylsulfidkomplex umgesetzt, oder die Verbindung F wird in Methanol gelöst und unter einer Wasserstoffatmosphäre mit Palladium auf Kohle gerührt und man erhält die Verbindung der allgemeinen Formel G.

Die Verbindung G wird mit Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-bromotetrahydro-pyran-3-yl-ester und Kaliumcarbonat in einer Mischung aus Methylenchlorid und Wasser in die Verbindung der allgemeinen Formel H umgesetzt.

15

Die Verbindung H wird entweder zunächst mit Natriumborhydrid in einer Mischung aus Methanol und Tetrahydrofuran umgesetzt und anschließend in Ethanol unter Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart von Palladium auf Kohle in die Verbindung der allgemeinen Formel J überführt, oder die Verbindung H wird in Acetonitril gelöst und in einer Mischung aus Natriumcyanoborhydrid und Chlortrimethylsilan direkt zur Verbindung der allgemeinen Formel J umgesetzt.

20

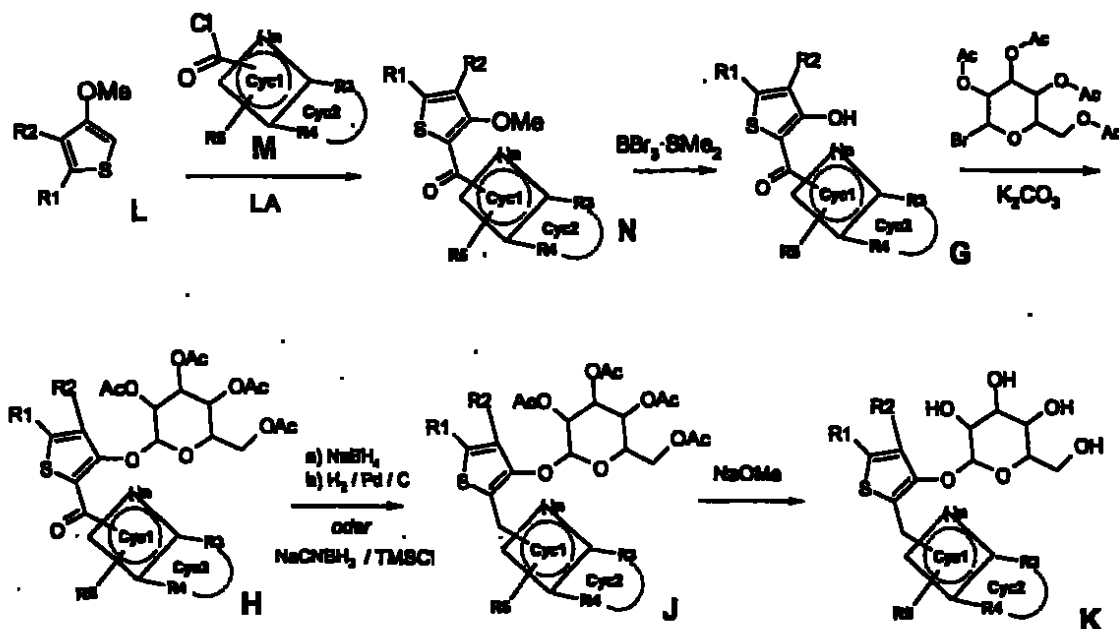
Die Verbindung J wird in Methanol gelöst und mit Natriummethanolat umgesetzt, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel K erhalten wird.

25

Mit diesem Verfahren werden die Verbindungen der Beispiele 51 bis 54 synthetisiert.

30

Verfahren B:



Die Verbindung der allgemeinen Formel L, wobei R1 und R2 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, wird in Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel M, wobei Cyc1, Cyc2, n, R3, R4, R5 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung der allgemeinen Formel N umgesetzt.

10 Die Verbindung N wird in Methylenchlorid gelöst und mit BBr₃-Dimethylsulfidkomplex umgesetzt, und man erhält so die Verbindung der allgemeinen Formel G.

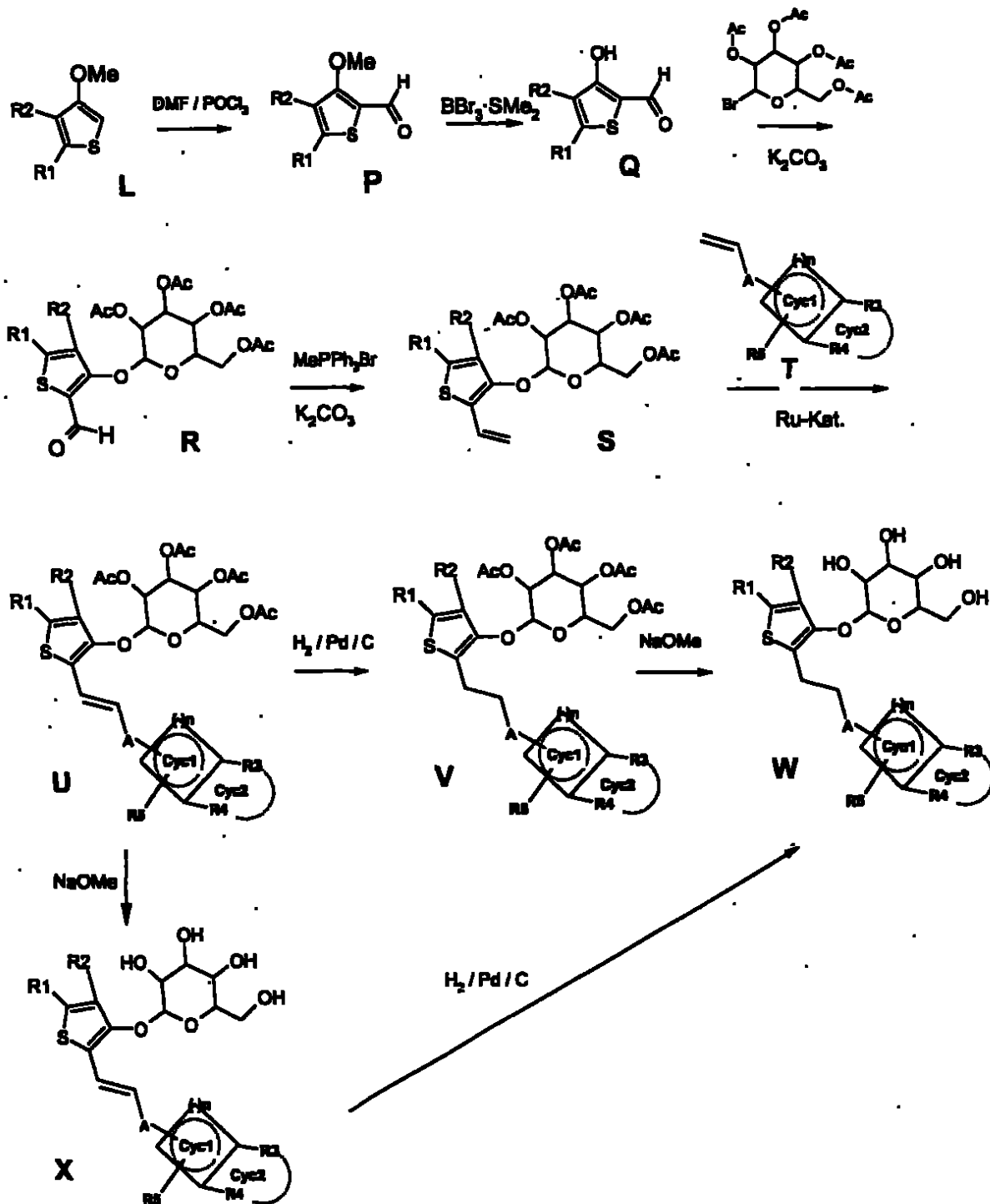
Die Verbindung G wird mit Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-bromotetrahydro-pyran-3-yl-ester und Kaliumcarbonat in einer Mischung aus Methylenchlorid und Wasser in die Verbindung der allgemeinen Formel H umgesetzt.

Die Verbindung H wird entweder zunächst mit Natriumborhydrid in einer Mischung aus Methanol und Tetrahydrofuran umgesetzt und anschließend in Ethanol unter Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart von Palladium auf Kohle in die Verbindung der allgemeinen Formel J überführt, oder die Verbindung H wird in Acetonitril gelöst und in einer Mischung aus Natriumcyanoborhydrid und Chlortrimethylsilan direkt zur Verbindung der allgemeinen Formel J umgesetzt.

Die Verbindung J wird in Methanol gelöst und mit Natriummethanolat umgesetzt, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel K erhalten wird.

5 Mit diesem Verfahren werden die Verbindungen der Beispiele 7 bis 34 synthetisiert.

Verfahren C:



Es wird die Verbindung der allgemeinen Formel L, wobei R₁ und R₂ die oben 5 beschriebenen Bedeutungen haben, in DMF gelöst und mit Phosphorylchlorid versetzt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel P erhalten wird.

Die Verbindung P wird in Methylenchlorid gelöst und mit BBr_3 -Dimethylsulfidkomplex umgesetzt, und man erhält so die Verbindung der allgemeinen Formel Q.

Die Verbindung Q wird mit Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-bromo-5 tetrahydro-pyran-3-yl-ester und Kaliumcarbonat in einer Mischung aus Methylenchlorid und Wasser zur Verbindung der allgemeinen Formel R umgesetzt.

Die Verbindung R wird in Dioxan gelöst und mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und Kaliumcarbonat zur Verbindung der allgemeinen Formel S umgesetzt.

10

Die Verbindung S wird in Gegenwart des Ruthenium-Katalysators Tricyclohexylphosphin-[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene][benzyliden]ruthenium(IV)dichlorid in Dichlormethan mit der Verbindung der allgemeinen Formel T, wobei A, Cyc1, Cyc2, n, R3, R4, R5 die oben beschriebenen
15 Bedeutungen haben, zur Verbindung der allgemeinen Formel U umgesetzt.

Die Verbindung U wird in Methanol gelöst und mit Natriummethanolat umgesetzt, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel X erhalten wird.

20 Alternativ kann die Verbindung U in Methanol unter Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart von Palladium auf Kohle in die Verbindung der allgemeinen Formel V überführt werden.

Die Verbindung V wird in Methanol gelöst und mit Natriummethanolat umgesetzt,
25 wobei die Verbindung der allgemeinen Formel W erhalten wird.

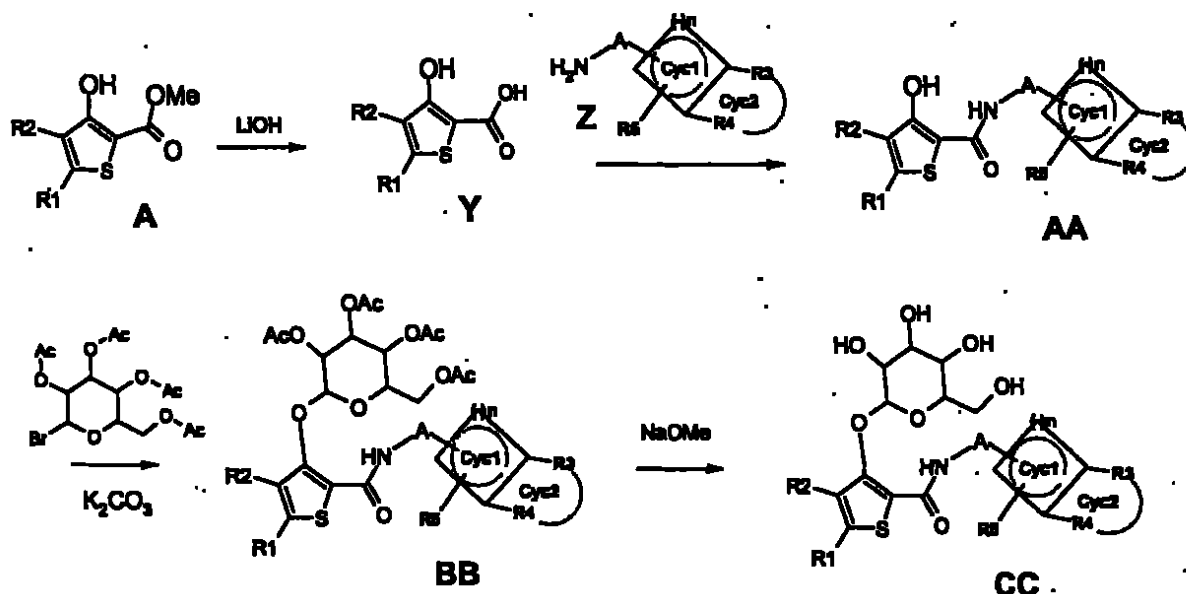
Alternativ kann W auch durch Hydrogenolyse von X erhalten werden. Dazu wird X in Methanol und in Gegenwart von Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre behandelt.

30

Mit diesem Verfahren werden die Verbindungen der Beispiele 36 bis 50 synthetisiert.

19

Verfahren D:



Es wird die Verbindung der allgemeinen Formel A, wobei R_1 und R_2 die oben 5 beschriebenen Bedeutungen haben, in einer Mischung aus Methanol, Tetrahydrofuran und Wasser gelöst und durch Umsetzung mit Lithiumhydroxid in die Verbindung der allgemeinen Formel Y überführt.

Die Verbindung Y wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel Z, wobei A, Cyc1, 10 Cyc2, n, R_3 , R_4 , R_5 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung der Verbindung unter Verwendung von Propanphosphonsäureanhydrid oder einem anderen geeigneten Aktivierungsreagenz zur Knüpfung von Amidbindungen in die Verbindung der allgemeinen Formel AA überführt.

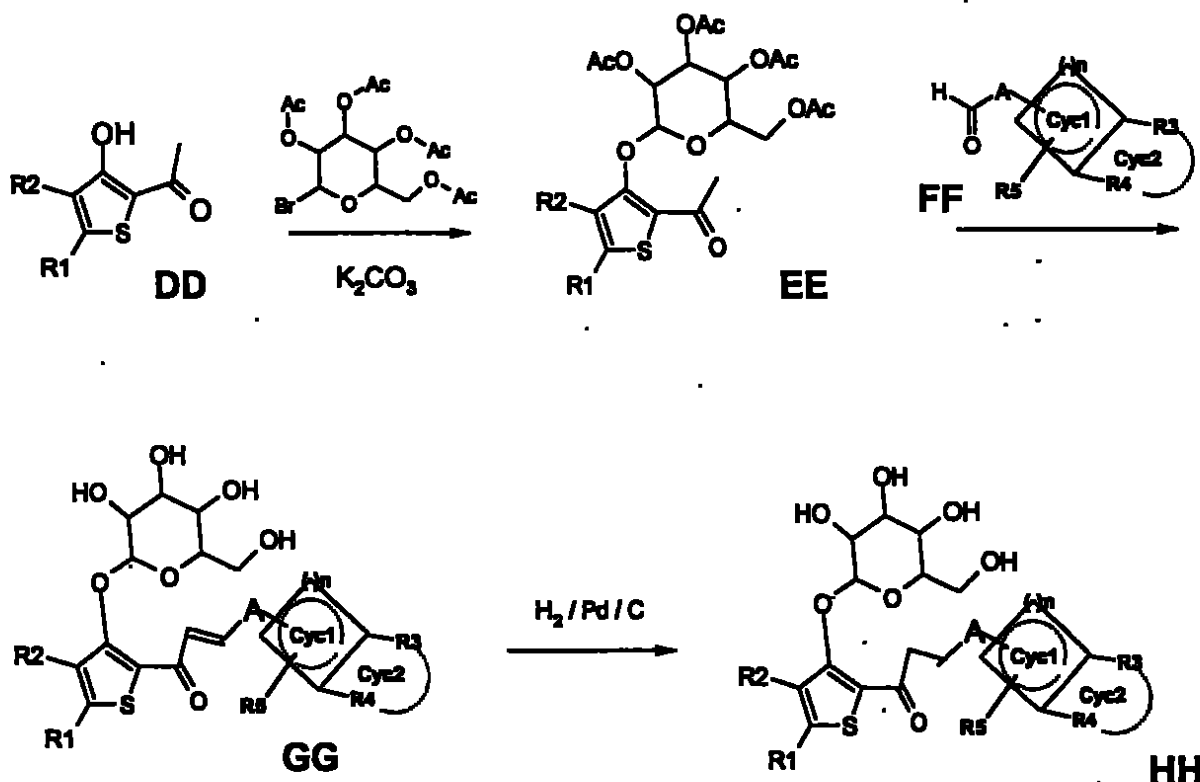
15

Die Verbindung AA wird mit Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-bromo-tetrahydro-pyran-3-yl-ester und Kaliumcarbonat in einer Mischung aus Methylenchlorid und Wasser in die Verbindung der allgemeinen Formel BB umgesetzt.

20 Die Verbindung BB wird in Methanol gelöst und mit Natriummethanolat umgesetzt, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel K erhalten wird.

Mit diesem Verfahren werden die Verbindungen der Beispiele 55 bis 58 synthetisiert.

Verfahren E:



5

Die Verbindung DD wird mit Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-bromotetrahydro-pyran-3-yl-ester und Kaliumcarbonat in einer Mischung aus Methylenchlorid und Wasser in die Verbindung der allgemeinen Formel EE umgesetzt.

- 10 Die Verbindung EE wird in Methanol gelöst und mit Natriummethanolat in Methanol versetzt. Eine Verbindung der allgemeinen Formel FF, wobei A, Cyc1, Cyc2, n, R₃, R₄, R₅ die oben beschriebenen Bedeutungen haben, wird zugegeben und man erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel GG.

- 15 Die Verbindung GG wird in Methanol unter Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart von Palladium auf Kohle in die Verbindung der allgemeinen Formel HH überführt.

Mit diesem Verfahren werden die Verbindungen der Beispiele 1 bis 6 synthetisiert.

Andere Verbindungen der Formel I können entsprechend oder nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren 5 Wirkstoffen verabreicht werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen

10 Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der

Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug

15 Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

20 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen,

25 die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,

Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen

wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen,

die die Nahrungsmiteleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und

Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
10 Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.
15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in WO 00/64888, WO 00/64876, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
30 Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

20

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

5 Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
10 einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
20 einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
25 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

30 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-10 (2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-15 (2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. 20 humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin 25 agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

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

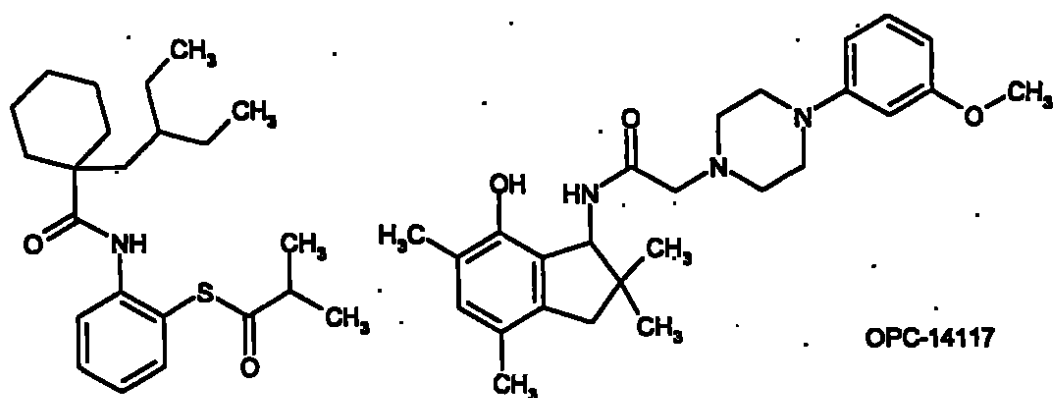
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,

15 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von

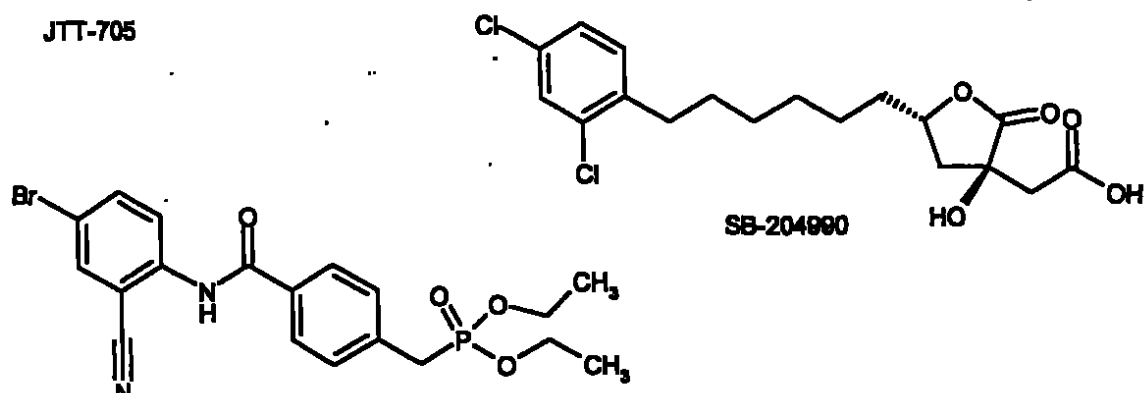
20 Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als

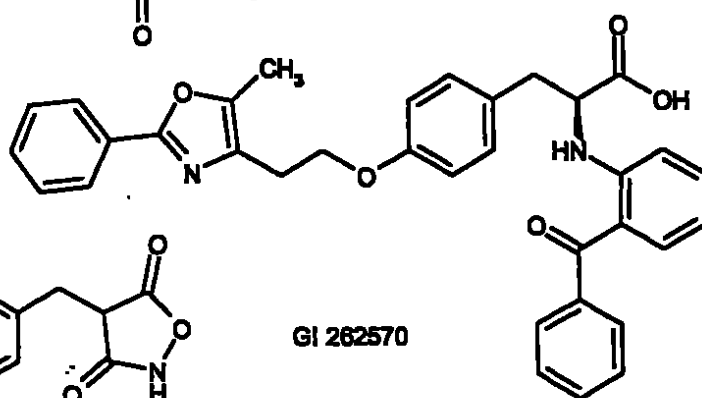
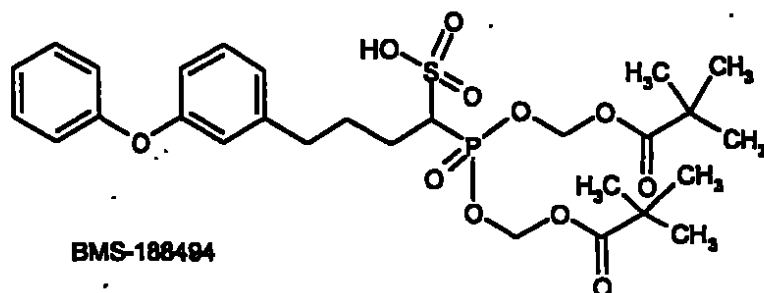
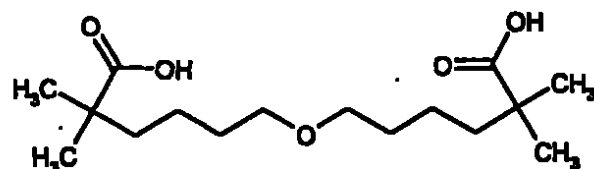
25 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



JTT-705



NO-1888

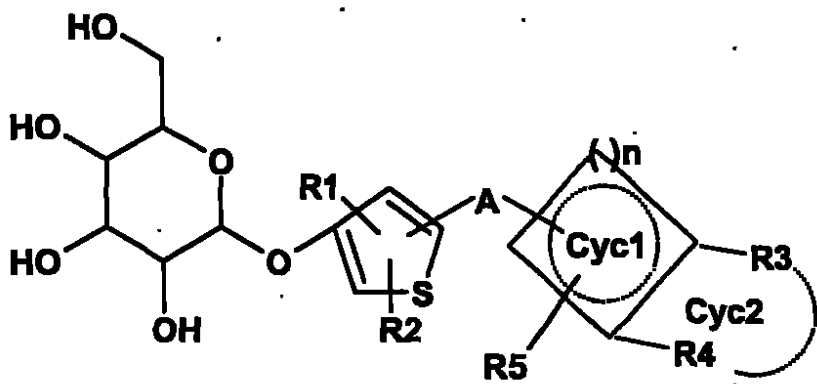


JTT-501

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne

diese jedoch einzuschränken

Tabelle 1: Verbindungen der Formel I



5

Bsp.	R1, R2	A (Verknüpfung in 2-Position Thienyl)	Cyc1	R3, R4, R5	MS*
1	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
2	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-O-(CH ₂) ₂ -O-4, H	ok
3	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H	ok
4	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-CH=CH-O-4, H	ok
5	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	3-Thiophen	H, H, H	ok
6	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	2-Thiophen	H, H, H	ok
7	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
8	H, H	-CO-	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
9	H, H	-CH ₂ -	Ph	H, H, H	ok
10	H, H	-CH(OH)-	Ph	H, H, H	ok
11	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
12	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₃ , 4-O-CH ₃ , H	ok
13	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₇ H ₁₀ , H, H	ok
14	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-F, H, H	ok
15	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-I, H, H	ok
16	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-NO ₂ , H, H	ok
17	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok

siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier, Gomez-Ambrosi, Javier, Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

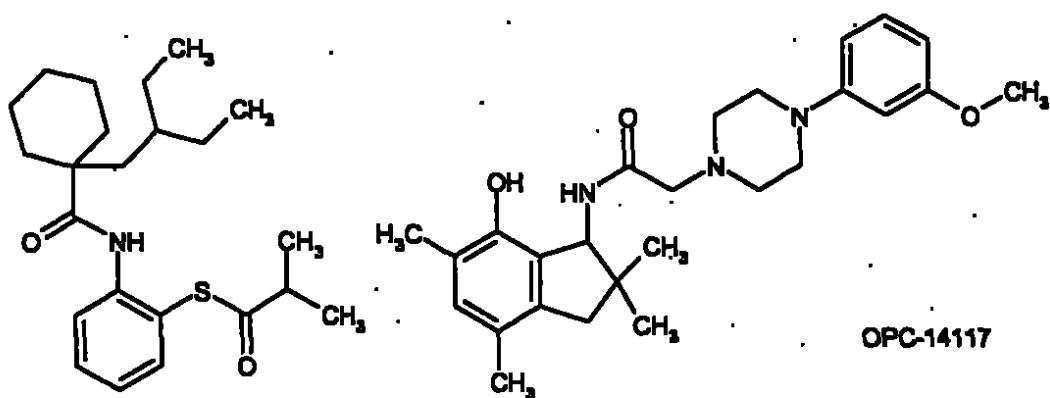
10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,

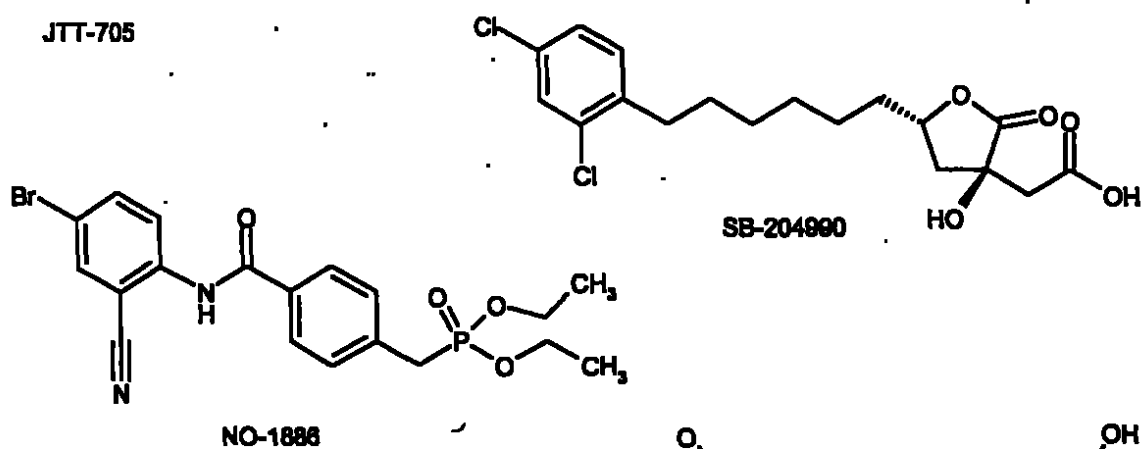
15 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von
20 Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als
25 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

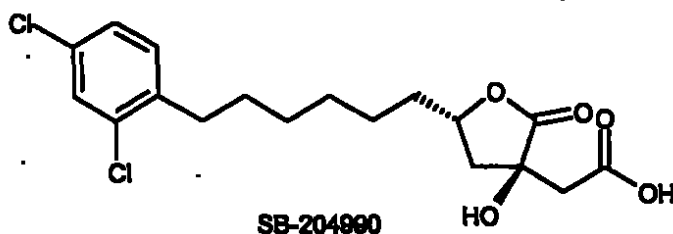
27



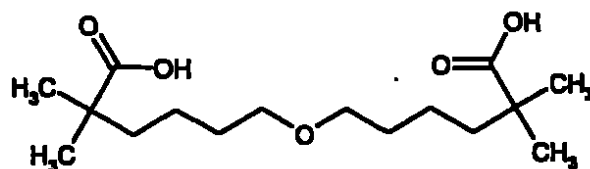
JTT-705



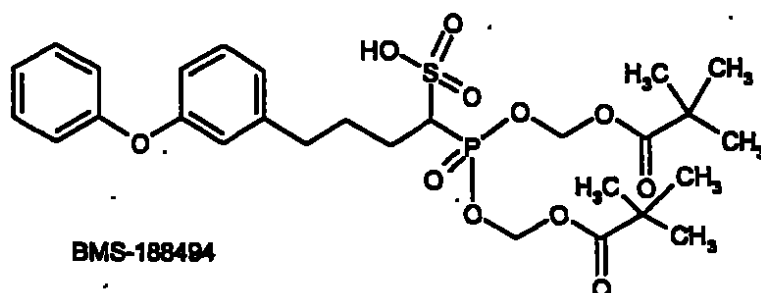
SB-204990



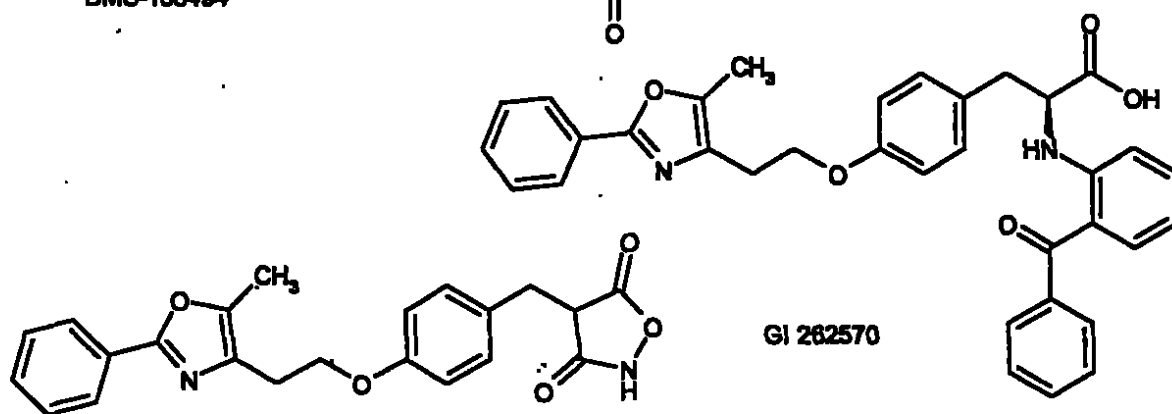
CI-1027



BMS-188494



GI 262570

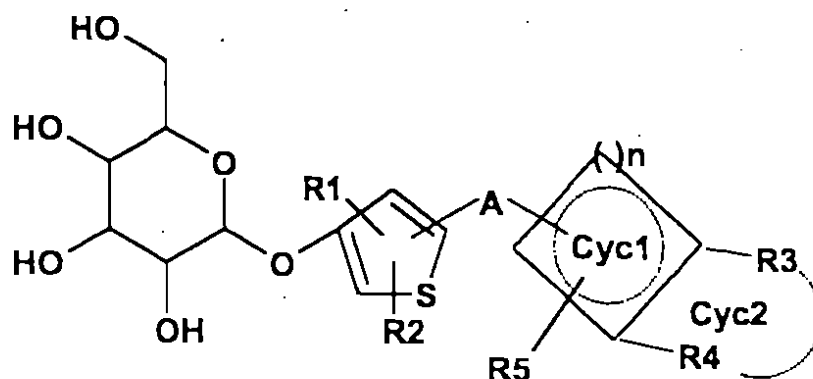


JTT-501

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne

diese jedoch einzuschränken

Tabelle 1: Verbindungen der Formel I



5

Bsp.	R1, R2	A (Verknüpfung in 2-Position Thienyl)	Cyc1	R3, R4, R5	MS*
1	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
2	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-O-(CH ₂) ₂ -O-4, H	ok
3	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H	ok
4	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-CH=CH-O-4, H	ok
5	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	3-Thiophen	H, H, H	ok
6	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	2-Thiophen	H, H, H	ok
7	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
8	H, H	-CO-	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
9	H, H	-CH ₂ -	Ph	H, H, H	ok
10	H, H	-CH(OH)-	Ph	H, H, H	ok
11	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
12	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₃ , 4-O-CH ₃ , H	ok
13	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₇ H ₁₀ , H, H	ok
14	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-F, H, H	ok
15	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-I, H, H	ok
16	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-NO ₂ , H, H	ok
17	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok

18	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-CH ₃ , H, H	ok
19	H, H	-CH ₂ -	Ph	2-CH ₃ , H, H	ok
20	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-C ₂ H ₅ , H, H	ok
21	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-CH ₃ , 4-O-CH ₃ , 5-CH ₃	ok
22	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CF ₂ -O-4, H	ok
23	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-C ₃ H ₇ , H, H	ok
24	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-C(CH ₃) ₃ , H, H	ok
25	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-OH, H, H	ok
26	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₂ -Ph, H, H	ok
27	H, H	-CH ₂ -	3-Thiophen	H, H, H	ok
28	H, H	-CH ₂ -	2-Thiophen	4-CH=CH-CH=CH-5, H	ok
29	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₃ , H, H	ok
30	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-CN, H, H	ok
31	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H, H	ok
32	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-S-CH ₃ , H, H	ok
33	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₄ H ₉ , H, H	ok
34	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-OCF ₃ , H, H	ok
35	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-COOH, H, H	ok
36	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
37	H, H	-CH=CH-	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
38	H, H	-CH=CH-	Ph	4-F, H, H	ok
39	H, H	-CH=CH-	Ph	4-Cl, H, H	ok
40	H, H	-CH=CH-	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
41	H, H	-CH=CH-	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok
42	H, H	-CH=CH-	Ph	4-OH, H, H	ok
43	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-F, H, H	ok
44	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-Cl, H, H	ok
45	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
46	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok
47	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-OH, H, H	ok
48	H, H	-CH=CH-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok

49	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
50	H, H	-CH=CH-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H	ok
51	5-CH(CH ₃) ₂ , H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
52	5-Ph, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
53	5-CH ₃ , H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
54	5-CF ₃ , H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
55	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	H, H, H	ok
56	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
57	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H	ok
58	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	4-O-CF ₃ , H, H	ok

* Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder
5 HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak M+1 (MH⁺) und/oder M+18
(MNH₄⁺) und/oder M+23 (MNa⁺) nachgewiesen wurde

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

5 (Antidiabetika) eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Prävention und Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie sowie Syndrom X, Obesitas, Herzinfarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Entzündungen, Immunkrankheiten,

10 Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten, bevorzugt ist die Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes sowie die Prävention und Behandlung von Diabetischen Spätschäden, Syndrom X und Obesitas.

15 Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Präparation von Bürstensaummembran-Vesikeln aus dem Dünndarm von Kaninchen, Ratte und Schwein

20 Die Präparation von Bürstensaummembran-Vesikeln aus den Darmzellen des Dünndarms erfolgte mit der sog. Mg^{2+} -Präzipitationsmethode. Die Mucosa aus dem Dünndarm wurde abgeschabt und in 60 ml eiskaltem Tris/HCl-Puffer (pH 7,1) / 300 mM Mannit, 5 mM EGTA suspendiert. Nach dem Verdünnen auf 300 ml mit eiskaltem destilliertem Wasser wurde mit einem Ultraturrax (18-Stab, IKA Werk Staufen, BRD) 2
25 x 1 Minute bei 75 % max. Leistung unter Eiskühlung homogenisiert. Nach Zugabe von 3 ml 1 M $MgCl_2$ -Lösung (Endkonzentration 10 mM) lässt man exakt 15 Minuten bei 0° C stehen. Durch die Zugabe von Mg^{2+} aggregieren die Zell-membranen und präzipitieren, mit Ausnahme der Bürstensaummembranen. Nach einer 15-minütigen Zentrifugation bei 3 000 x g (5 000 rpm, SS-34-Rotor) wird der Niederschlag verworfen
30 und der Überstand, der die Bürstensaummembranen enthält, 30 Minuten bei 26 700 x g (15 000 rpm, SS-34-Rotor) zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, der Niederschlag in 60 ml 12 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,1) / 60 mM Mannit, 5 mM EGTA

- mit einem Potter Elvehjem Homogenisator (Braun, Melsungen, 900 rpm, 10 Hbe) rehomogenisiert. Nach Zugabe von 0,1 ml 1 M $MgCl_2$ -Lösung und 15-minütiger Inkubation bei 0°C wird erneut 15 Minuten bei 3 000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird anschließend nochmals 30 Minuten bei 46 000 x g (20 000 rpm, SS-34-Rotor) 5 zentrifugiert. Der Niederschlag wird in 30 ml 20 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit aufgenommen und durch 20 Hbe in einem Potter Elvehjem Homogenisator bei 1 000 rpm homogen resuspendiert. Nach 30-minütiger Zentrifugation bei 48 000 x g (20 000 rpm, SS-34-Rotor) wurde der Niederschlag in 0,5 bis 2 ml Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit (Endkonzentration 20 mg/ml) 10 aufgenommen und mit Hilfe einer Tuberkulinspritze mit einer 27 Gauge-Nadel resuspendiert.
- Die Vesikel wurden entweder unmittelbar nach der Präparation für Markierungs- oder Transportuntersuchungen verwendet oder wurden bei - 196°C in 4 mg Portionen in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.
- 15 Für die Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus Rattendnndarm wurden 6 bis 10 männliche Wistar-Ratten (Tierzucht Kastengrund, Aventis Pharma), durch zervikale Dislokation getötet, die Dünndärme entnommen und mit kalter isotonischer Kochsalzlösung gespült. Die Därme wurden aufgeschnitten und die Mucosa abgeschabt. Die Aufarbeitung zur Isolierung von Bürstensaummembranen erfolgte wie 20 oben beschrieben. Zur Abtrennung von Cytoskelettanteilen wurden die Bürstensaummembranvesikel aus Rattendnndarm mit KSCN als chaotropem Ion behandelt.

- Für die Präparation von Bürstensaummembranen aus Kaninchendnndarm wurden 25 Kaninchen durch intravenöse Injektion von 0,5 ml einer wässrigen Lösung von 2,5 mg Tetracain-HCl, 100 mg m-Butramid und 25 mg Mebezoniumjodid getötet. Die Dünndärme wurden entnommen, mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gespült und in Kunststoffbeutel unter Stickstoff bei - 80 °C eingefroren und 4 bis 12 Wochen gelagert. Zur Präparation der Membranvesikel wurden die eingefrorenen Därme bei 30 30°C im Wasserbad aufgetaut und anschließend die Mucosa abgeschabt. Die Aufarbeitung zu Membranvesikeln erfolgte wie oben beschrieben.

Zur Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus Schweinedarm wurden Jejunumsegmente eines frisch geschlachteten Schweines mit eiskalter isotonischer Kochsalzlösung gespült und in Plastikbeuteln unter Stickstoff bei -80°C eingefroren. Die Präparation der Membranvesikel erfolgte wie oben beschrieben.

5

Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus dem Nierenkortex der Rattenniere

Die Präparation der Bürstensaummembranvesikel aus dem Kortex der Rattenniere erfolgte nach der Methode von Biber et al. Die Nieren von 6 bis 8 Ratten (200 bis 250 g) wurden entnommen und von jeder Niere wurde der Kortex als ca. 1 mm starke Schicht abgetragen. Die Nieren wurden in 30 ml eiskaltem 12 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,4) / 300mM Mannit aufgenommen und unter Eiskühlung 4 x 30 Sekunden mit einem Ultraturraxstab (Stufe 180 V) homogenisiert. Nach der Zugabe von 42 ml eiskaltem destilliertem Wasser wurden 850 μl einer 1 M MgCl_2 -Lösung zugegeben. Nach 15-minütiger Inkubation bei 0°C wurde 15 Minuten bei 4 500 rpm (Sorvall SS-34-Rotor) zentrifugiert. Der Niederschlag wurde verworfen, der Überstand 30 Minuten bei 16 000 rpm zentrifugiert. Nach Resuspendierung des Niederschlags in 60-ml 6 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,4) / 150 mM Mannit / 2,5 mM EGTA durch 10 Hube in einem Potter-Elvehjem Homogenisator (900 rpm) wurde nach Zugabe von 720 μl 1 mM MgCl_2 -Lösung 15 Minuten bei 0°C inkubiert. Nach 15-minütiger Zentrifugation bei 4 500 rpm (SS-34-Rotor) wurde der resultierende Überstand 30 Minuten bei 16000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde durch 10 Hube in 60 ml 20 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit homogenisiert und die entstehende Suspension anschließend 30 Minuten bei 20 000 rpm zentrifugiert. Der Niederschlag wurde mit Hilfe einer Tuberkulinspritze mit einer 27 Gauge-Nadel in 20 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit resuspendiert und auf eine Proteinkonzentration von 20 mg/ml eingestellt.

30 Messung der Glukoseaufnahme durch Bürstensaummembranvesikel

Die Aufnahme von [^{14}C]-markierter Glukose in Bürstensaummembranvesikel wurde mittels der Membranfiltrationsmethode gemessen. 10 μl der

Bürstensaummembranvesikelsuspension in 10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/300 mM Mannitol wurden bei 30°C zu 90 μl einer Lösung von 10 μM [^{14}C]D-Glukose und 5 den entsprechenden Konzentrationen der betreffenden Hemmstoffe (5-200 μM) in 10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/ 100 mM NaCl/100 mM gegeben.

Nach 15 sec. Inkubation wurde der Transportprozess durch Zugabe von 1 ml eiskalter Stopplösung (10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/ 150 mM KCl) angehalten und die Vesikelsuspension wurde sofort bei einem Vakuum von 25 bis 35 mbar über ein

10 Membranfilter aus Cellulosenitrat (0,45 μm , 25 mm Durchmesser, Schleicher & Schüll) abgesaugt. Der Filter wurde mit 5 ml eiskalter Stopplösung nachgewaschen.

Jeder Messpunkt wurde als Doppel- oder Dreifachbestimmung ausgeführt.

Zur Messung der Aufnahme radioaktiv markierter Substrate wurde der Membranfilter in 4 ml eines entsprechenden Szintillators (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH,

15 Frankfurt am Main) aufgelöst und die Radioaktivität durch

Flüssigkeisszintillationsmessung bestimmt. Die gemessenen Werte wurden nach Eichung des Gerätes mit Hilfe von Standardproben und nach Korrektur evtl. vorhandener Chemilumineszenz als dpm (Disintegrations per minute) erhalten.

20 Der Aktivitätsvergleich der Wirkstoffe wird anhand von IC_{25} Daten durchgeführt, die im Transport-Assay an Nierenkortex- Bürstensaummembranvesikeln des Kaninchens für ausgewählte Substanzen erhalten wurden. (Die Absolutwerte können Spezies- und Versuchs-abhängig sein)

25 Beispiel Nr.	IC_{25} [μM]
5*	13.9
6*	9.9
7*	1.1
9*	1.4
30 11*	1.3
13*	3.5
34*	1.0

43*	2.2
44*	0.9
45*	2.9
47*	1.6
5 50*	4.7
54*	1.4
56*	2.8
* β -D-Gluco-Form	

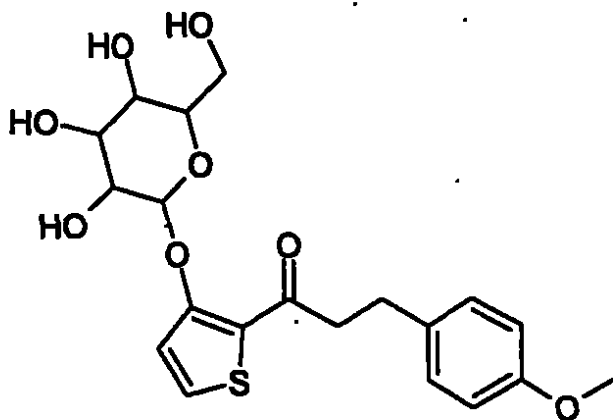
10

Nachfolgend wird die Herstellung verschiedener Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Experimenteller Teil:

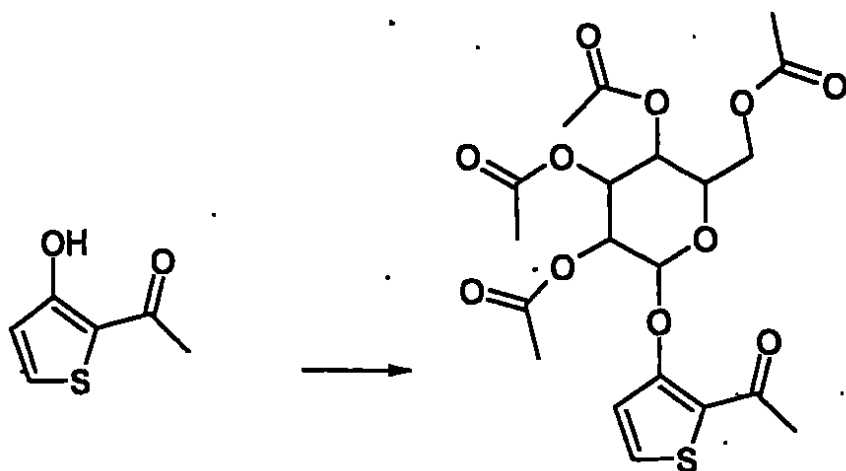
15

Beispiel 1:



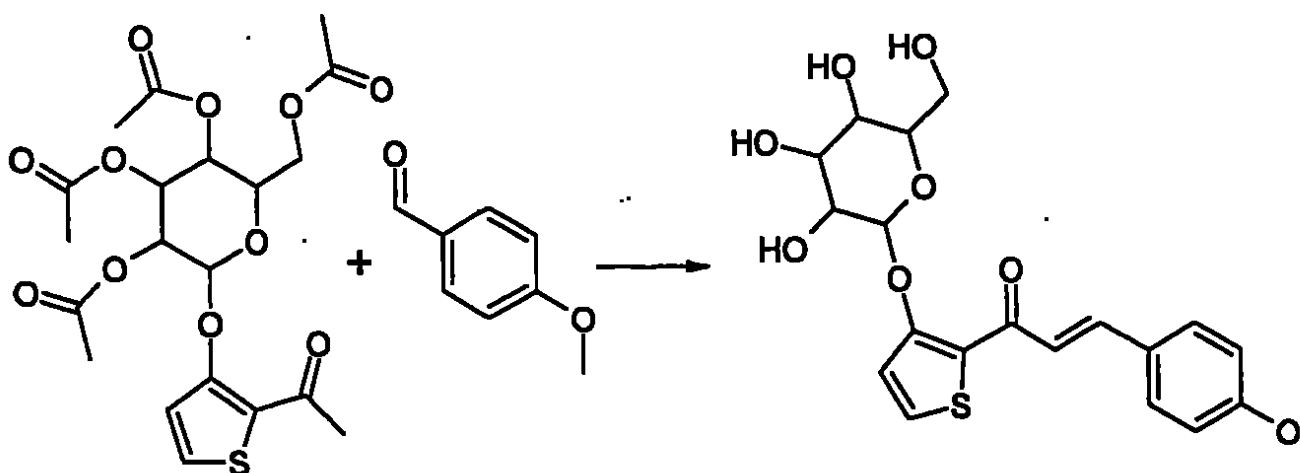
20 3-(4-Methoxy-phenyl)-1-[3-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl]-propan-1-on

37



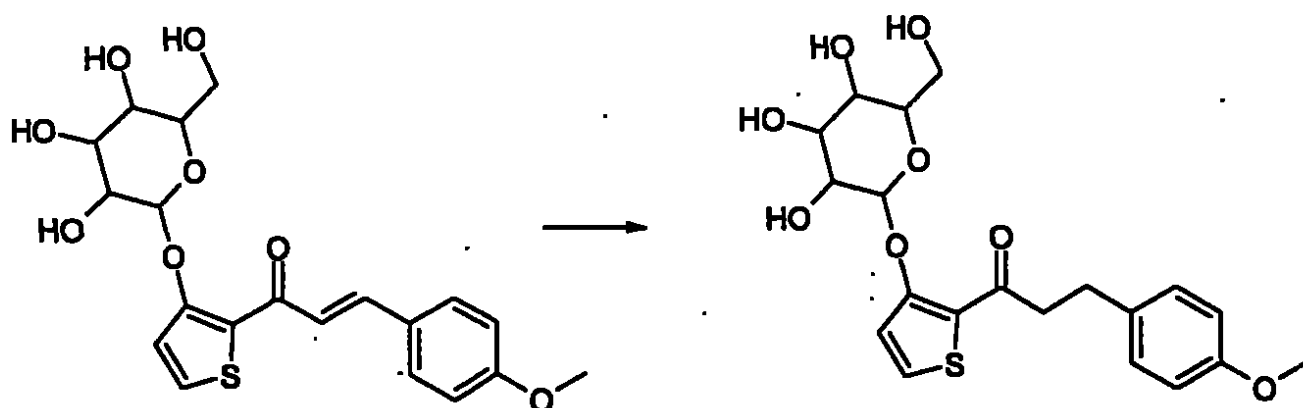
a) Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-(2-acetyl-thiophen-3-yloxy)-tetrahydro-pyran-3-yl-ester

2 g 1-(3-Hydroxy-thiophen-2-yl)-ethanon werden in 120 ml Dichlormethan gelöst und mit 6.4 g Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-bromo-tetrahydro-pyran-3-yl-ester, 1.4 g Benzyl-tributylammoniumchlorid, 6.4 g Kaliumcarbonat und 1.2 ml Wasser 20 Std. bei 22°C gerührt. Man filtriert von unlöslichen Bestandteilen ab, engt ein und reinigt die Rohproduktmischung durch Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat / n-Heptan = 1:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 472.5 (C₂₀H₂₄O₁₁S), 10 MS (CI): 473 (M+H⁺).



b) 3-(4-Methoxy-phenyl)-1-[3-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl]-propenon

472 mg Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-(2-acetyl-thiophen-3-yloxy)-tetrahydro-pyran-3-yl ester werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 5 ml 1N NaOCH₃-Lösung in Methanol versetzt. Man gibt 410 mg 4-Methoxy-benzaldehyd dazu und rührt 20 Std. bei 22°C. Der Ansatz wird mit wenig verdünnter methanolischer Salzsäure neutralisiert, eingengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule chromatographisch (Dichlormethan/Methanol = 6:1) gereinigt. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 422.5 (C₂₀H₂₂O₈S), MS (ESI): 423 (M+H⁺).



10

c) 3-(4-Methoxy-phenyl)-1-[3-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl]-propan-1-on

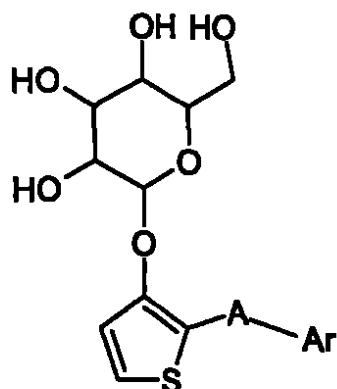
100 mg 3-(4-Methoxy-phenyl)-1-[3-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl]-propanon werden gelöst in 10 ml Ethanol mit ca. 20 mg 5proz. Palladium auf Kohle in eine Schüttelzelle bei leichtem Überdruck hydriert (ca. 4 Std., DC-Kontrolle). Man filtriert vom Katalysator ab, engt ein und reinigt den Rückstand durch Säulenfiltration (SiO₂, Dichlormethan/Methanol = 6:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 424.5 (C₂₀H₂₄O₈S), MS (ESI): 447 (M+Na⁺).

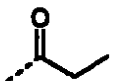
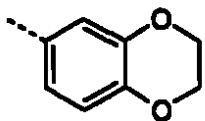
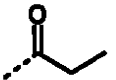
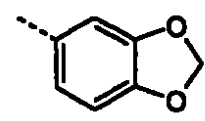
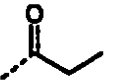
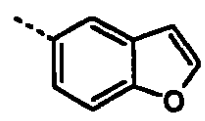
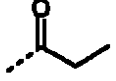
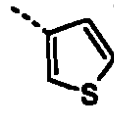
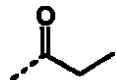
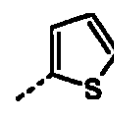
20 In der oben beschriebenen Synthesesequenz wurde α-D-Acetobromglucose als Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-bromo-tetrahydro-pyran-3-yl-ester verwendet. Man erhielt so das Glycosid des Beispiels 1 in der β-D-Glucosid-Form. Dies gilt auch für alle nachfolgend beschriebenen Beispiele. Verwendet man hingegen α-D-Acetobromgalactose, so erhält man das Glycosid in β-D-Galactosid-Form, verwendet man α-D-Acetobrommaltose, so erhält man das Glycosid in β-D-Allo-Form oder

25

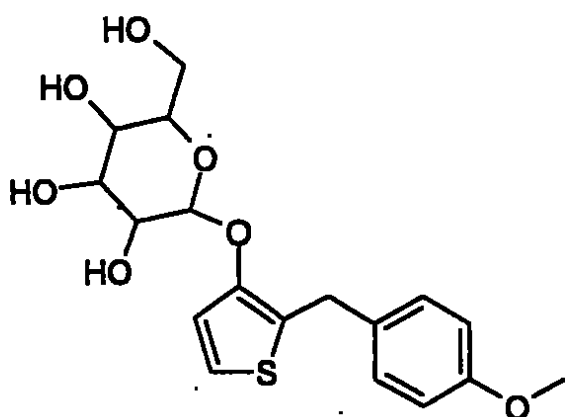
verwendet man α -D-Acetobrommannose, so erhält man das Glycosid in α -D-Manno-Form.

5 Auf dem gleichen Syntheseweg wie vorstehend in Beispiel 1 beschrieben werden die nachfolgenden Beispiel-Substanzen 2 bis 6 hergestellt:



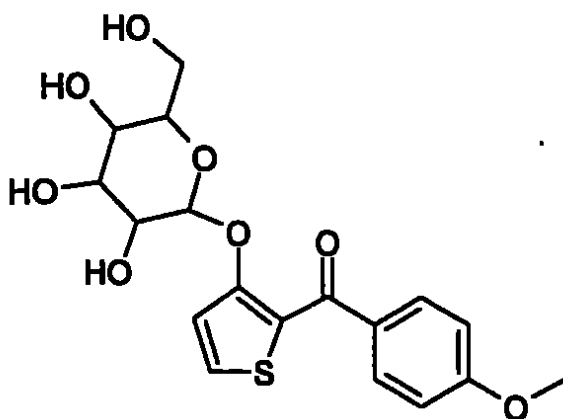
Beispiel	A	Ar	MS oder LC/MS
2			OK
3			OK
4			OK
5			OK
6			OK

Beispiel 7:

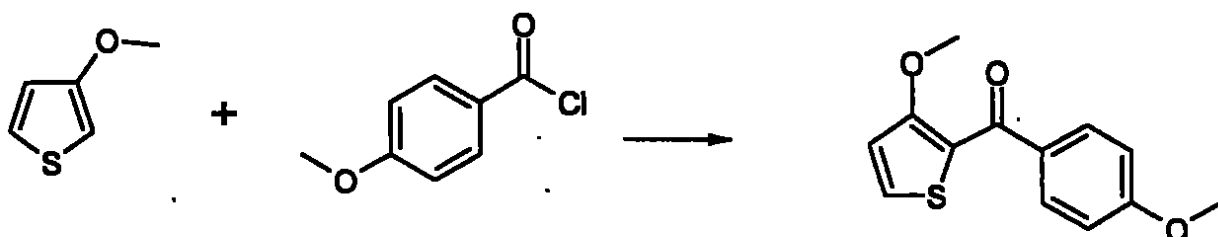


2-Hydroxymethyl-6-[2-(4-methoxy-benzyl)-thiophen-3-yloxy]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

Beispiel 8:



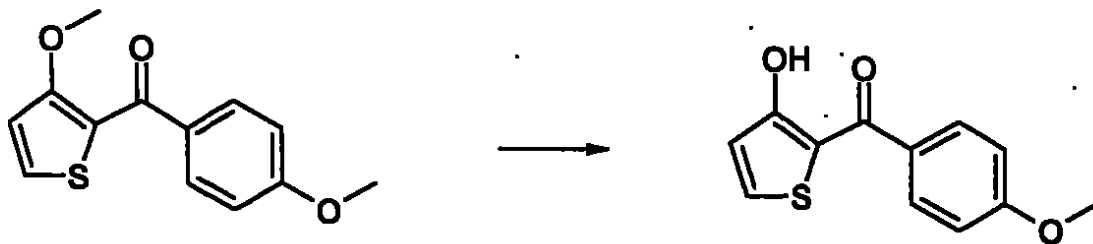
10 (4-Methoxy-phenyl)-[3-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl]-methanon



a) (4-Methoxy-phenyl)-(3-methoxy-thiophen-2-yl)-methanon

Zu einer Lösung von 2.3 g 3-Methoxy-thiophen und 3.4 g 4-Methoxybenzoylchlorid in 50 ml Dichlormethan gibt man unter Eiskühlung 2.7 ml Zinntetrachlorid. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 75 ml 2N Salzsäure und schüttelt dreimal mit Dichlormethan aus. Die vereinten organischen 5 Phasen werden je zweimal mit 2N Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, dann entfernt man das Lösemittel i.Vak. und reinigt das Rohprodukt durch Säulenfiltration (SiO_2 , Ethylacetat/n-Heptan = 1:2). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 248.3 ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$), MS (CI): 249 ($\text{M}+\text{H}^+$)

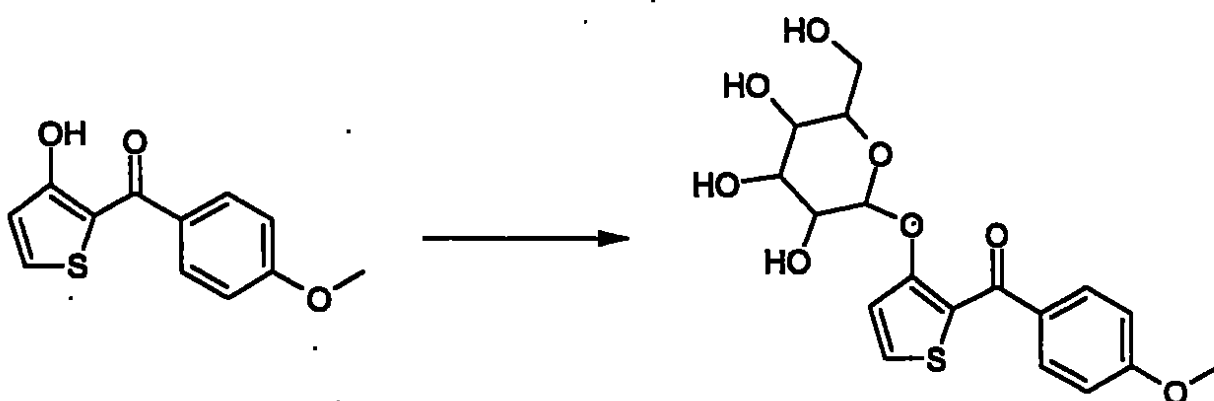
10



15 b) (3-Hydroxy-thiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon

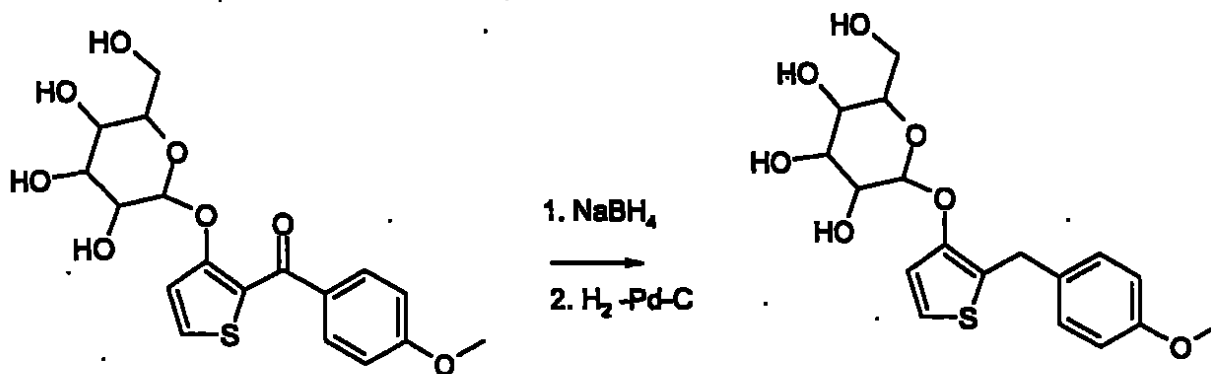
993 mg (4-Methoxy-phenyl)-(3-methoxy-thiophen-2-yl)-methanon werden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 7 ml Bortribromid-Dimethylsulfid-Komplex versetzt. Die Mischung wird bis zur Vervollständigung der Umsetzung bei Raumtemp. gerührt (DC-Kontrolle). Danach gießt man auf Wasser und schüttelt mehrfach mit 20 Dichlormethan aus. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , Ethylacetat/n-Heptan = 1:4). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 234.3 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$), MS (CI): 235 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25



c) (4-Methoxy-phenyl)-[3-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl]-methanon = Beispiel 8

- 2.8 g (3-Hydroxy-thiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon werden in 350 ml
- 5 Dichlormethan gelöst und mit 12.64g Essigsäure-3,4,5-triacetoxy-6-brom-tetrahydro-pyran-2-ylmethylester, 15.4 g Kaliumcarbonat, 3.6 g Benzyl-tributylammoniumchlorid und zuletzt 3 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird 20h bei Raumtemp. intensiv gerührt. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, eingeeengt und der Rückstand über SiO_2 mit Ethylacetat/Heptan = 1:2 filtriert. Man entfernt das Lösemittel und nimmt den
- 10 Rückstand in ca. 300 ml Methanol auf, versetzt mit 35 ml 1N NaOCH_3 -Lösung in Methanol und rührt 1 Std. bei Raumtemp. Danach neutralisiert man mit 7proz. methanolischer Salzsäure (ca. 35 ml), setzt ca. 100 ml Laufmittelgemisch Dichlormethan/Methanol/konz.Ammoniak = 30:5:0.1 dazu und rührt 5 min. Danach wird eingeeengt, der Rückstand mit gleichem Laufmittelgemisch aufgenommen und die
- 15 Lösung vom unlöslichen Salz abgetrennt. Man erhält nach Chromatographie über Kieselgel das Produkt mit dem Molekulargewicht 396.42 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}$), MS (ESI): 397 ($\text{M}+\text{H}^+$), 235 ($\text{M}+\text{H}^+$ - gluc).

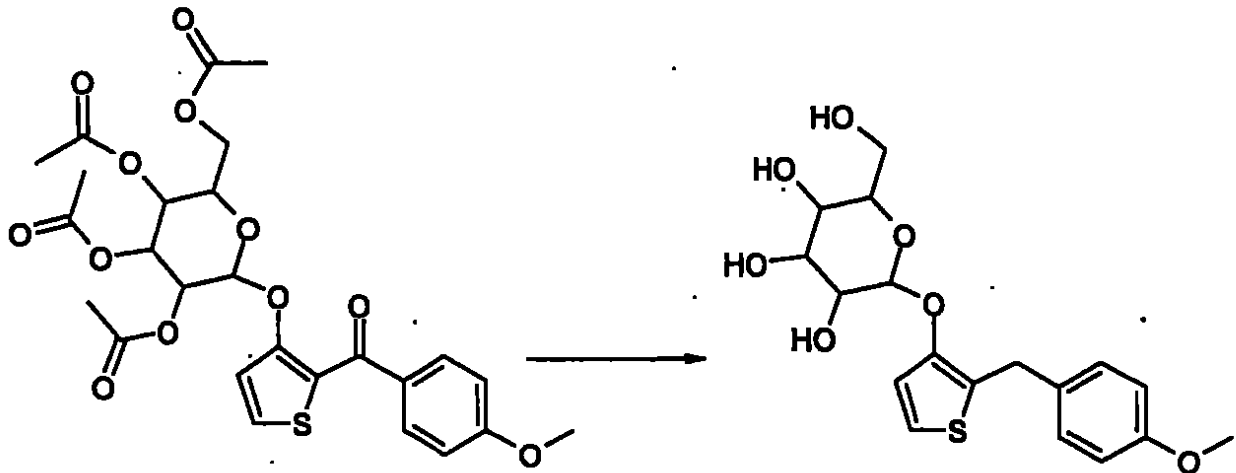


d) 2-Hydroxymethyl-6-[2-(4-methoxy-benzyl)-thiophen-3-yloxy]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol = Beispiel 7

4.1 g (4-Methoxy-phenyl)-[3-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl]-methanon werden in 200 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Methanol gelöst und mit 500 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak= 30:5:1; ca. 30 – 60 min) wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 2-(2-[Hydroxy-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-thiophen-3-yloxy)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol als Rohprodukt, das durch Filtration über Kieselgel gereinigt werden kann.

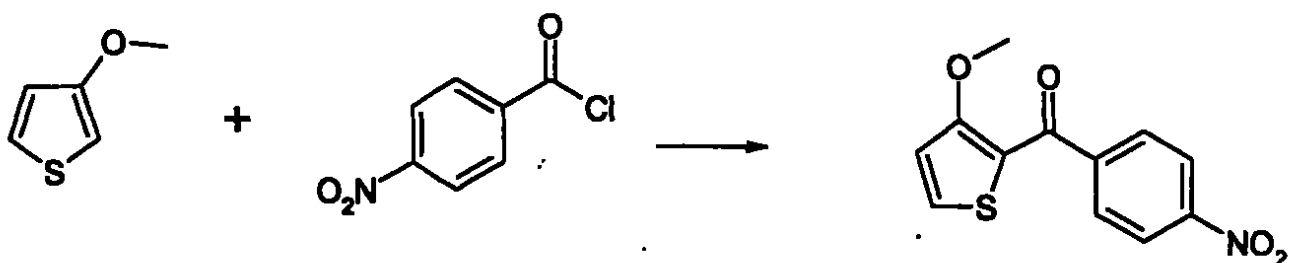
Die gesamte Menge wird in ca. 800 ml trockenem Ethanol gelöst, und man sättigt die Lösung in einer Schüttelente mit Argon. Man gibt trockenes Palladium auf Kohle als Katalysator hinzu und hydriert die Mischung unter kräftigem Schütteln 6-7 Std. bei 22 °C und Normaldruck. Nach beendeter Umsetzung saugt man über eine Klärschicht ab und entfernt das Lösemittel i.Vak. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (SiO₂, Dichlormethan/Methanol = 9:1) gereinigt. (Entwicklung der DC-Platten mit 10proz. Schwefelsäure). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 382.44 (C₁₈H₂₂O₇S), MS (ESI): 383 (M+H⁺), 221 (M+H⁺-gluc).

Alternativ kann diese Verbindung auch auf folgendem Weg dargestellt werden:



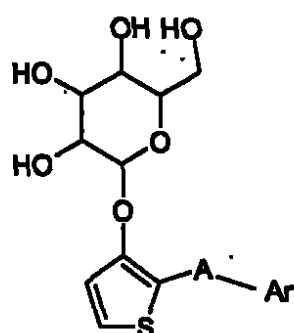
226 mg Essigsäure-3,4,5-triacetoxy-6-[2-(4-methoxy-benzyl)-thiophen-3-yloxy]-tetrahydro-pyran-2-yl-methylester werden in 4 ml Acetonitril gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. 0.3 ml Trimethylchlorosilan und 151 mg Natriumcyanoborhydrid werden zugegeben, das Eisbad wird entfernt und die Reaktion wird 2 Std. gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 30 ml Dichlormethan verdünnt, über Celite filtriert und die organische Phase wird mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und 20 ml Natriumchloridlösung gewaschen. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat/n-Heptan = 1:2) gereinigt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und mit 1 ml Natriummethanolat-Lösung (10 mg / ml in Methanol) versetzt. Die Lösung wird 18 Std. bei 22 °C gerührt, mit Amberlyst 15 (H⁺-Form) versetzt, mit 10 ml Methanol verdünnt und filtriert. Der Rückstand wird mit 20 ml Methanol gewaschen, die organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 120 mg des Produkts mit dem Molekulargewicht 382.44 (C₁₈H₂₂O₇S), MS (ESI): 400 (M+NH₄⁺)

Darstellung von (3-Methoxy-thiophen-2-yl)-(4-nitro-phenyl)-methanon:



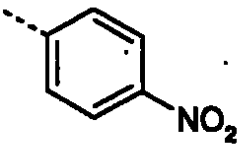
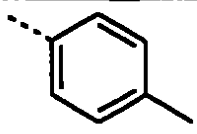
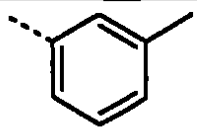
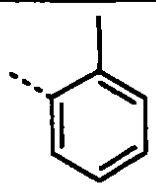
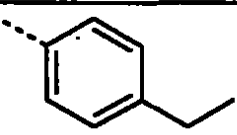
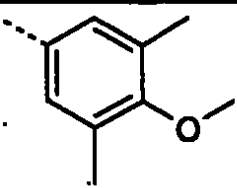
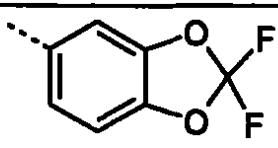
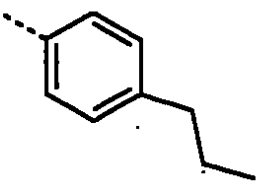
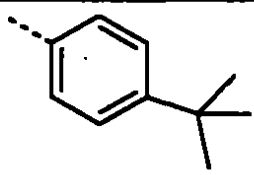
0,5 ml 3-Methoxythiophen werden in 50 ml Dichlormethan gelöst. 968 mg 4-Nitrobenzoylchlorid werden zugegeben und das Reaktionsgemisch wird im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 696 mg Aluminiumtrichlorid zugegeben und die Reaktion wird 4 Std. bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zu 100 ml Eiswasser gegeben, 15 Min. gerührt und mit 100 ml Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 50 ml 0,5-molarer Natriumhydroxidlösung und 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Anschließend wird das erhaltene Gemisch säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Essigester/n Heptan). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 263.27 (C₁₂H₉NO₄S); MS (CI): 264.25 (M+H⁺). (3-Methoxy-thiophen-2-yl)-(4-nitro-phenyl)-methanon wird anschließend, wie exemplarisch für Beispiel 7 beschrieben, in die Beispiel-Substanz 16 überführt.

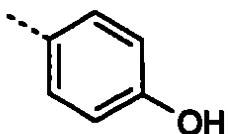
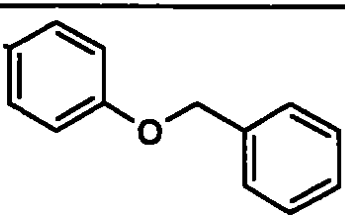
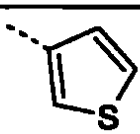
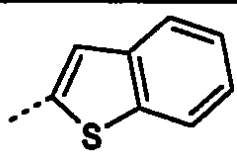
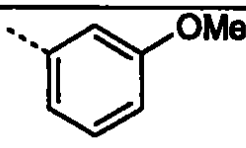
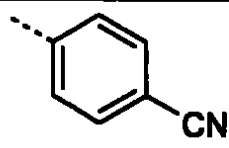
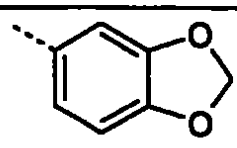
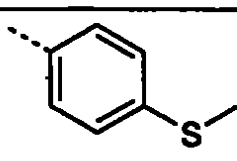
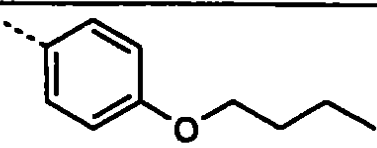
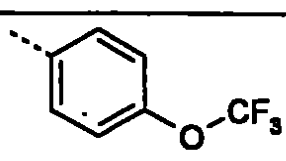
Auf dem gleichen Syntheseweg werden folgende Beispiel-Substanzen 9 bis 34 hergestellt.



Beispiel	A	Ar	MS oder LC/MS
9	CH ₂		OK
10	CHOH		OK
11	CH ₂		OK
12	CH ₂		OK
13	CH ₂		OK

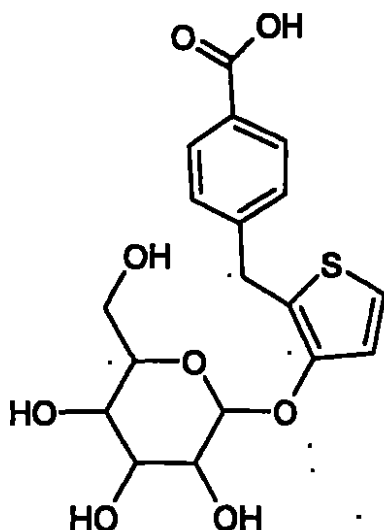
Beispiel	A	Ar	MS oder LC/MS
14	CH ₂		OK
15	CH ₂		OK

16	CH ₂		OK
17	CH ₂		OK
16	CH ₂		OK
19	CH ₂		OK
20	CH ₂		OK
21	CH ₂		OK
22	CH ₂		OK
23	CH ₂		OK
24	CH ₂		OK

25	CH ₂		OK
26	CH ₂		OK
27	CH ₂		OK
28	CH ₂		OK
29	CH ₂		OK
30	CH ₂		OK
31	CH ₂		OK
32	CH ₂		OK
33	CH ₂		OK
34	CH ₂		OK

Die Angabe MS/LCMS OK besagt, daß der Molpeak der angegebenen Verbindung als $M+1$ (MH^+) und / oder als $M+18$ (MNH_4^+) und / oder $M + 23$ (MNa^+) erhalten wurde.

Beispiel 35:

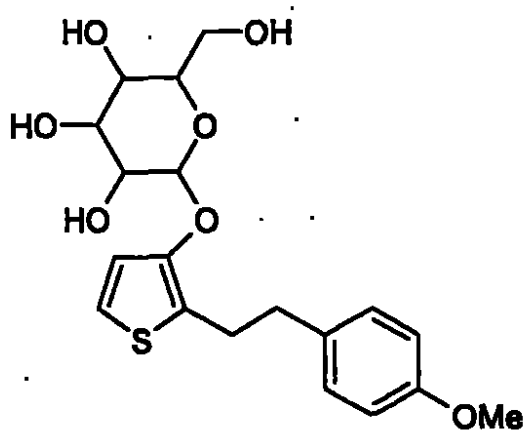


4-[3-(3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-ylmethyl]-
5 benzoessäure

46 mg 4-[3-(3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-ylmethyl]-benzonitril werden in einer Mischung aus 5 ml Methanol und 2ml 25%iger Kaliumhydroxid-Lösung gelöst und 3 Std. auf 70° erwärmt. Die Lösung wird mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 2N HCl neutralisiert. Die erhaltene Lösung wird gefriergetrocknet. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser = 8:2:0.1:0.1). Man erhält 45 mg des Produkts mit dem Molekulargewicht 396,42 (C₁₈H₂₀O₈S), MS (ESI): 414.45 (M+NH₄⁺).

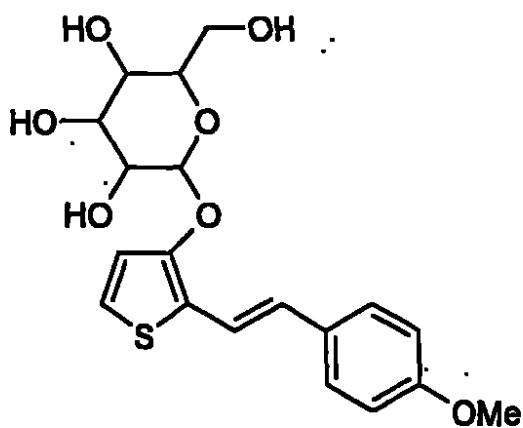
15

Beispiel 36:

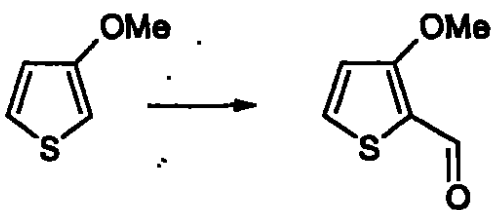


2-Hydroxymethyl-6-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-thiophen-3-yloxy}-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

5 Beispiel 37:



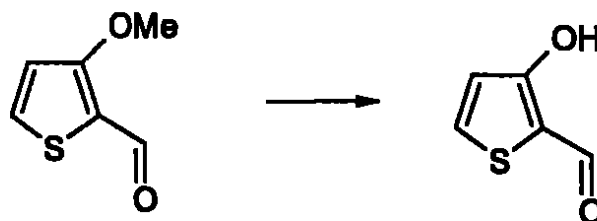
2-Hydroxymethyl-6-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-thiophen-3-yloxy}-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol



15 a) 3-Methoxy-thiophen-2-carbaldehyd

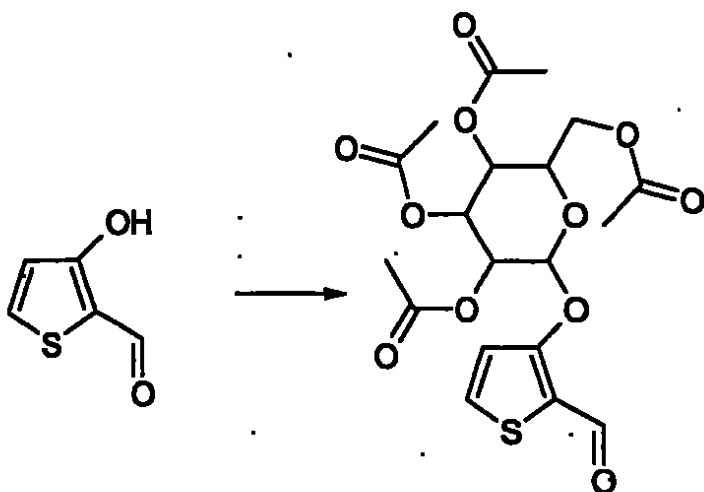
1,03 ml 3-Methoxythiophen werden in 2.3 ml Dimethylformamid gelöst. Unter Eiskühlung werden 1,06 ml Phosphorylchlorid zugegeben. Nach 1 Std. wird die Reaktionslösung auf Eis gegeben, und die Lösung wird mit 5-molare Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird 3mal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, 5 die vereinten organischen Phasen werden anschließend mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 840 mg des Produkts mit dem Molmasse 142.18 ($C_6H_7O_2S$). MS (ESI): 143.0 ($M+H^+$).

10



b) 3-Hydroxy-thiophen-2-carbaldehyd

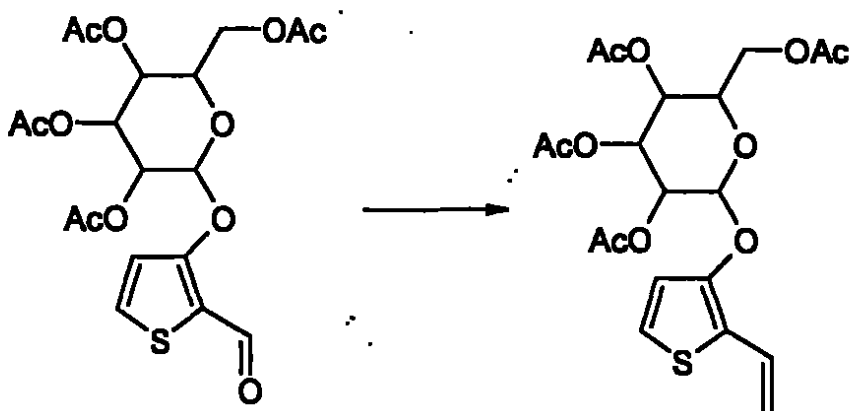
200 mg 3-Methoxy-thiophen-2-carbaldehyd werden in 5 ml Dichlormethan gelöst. 880 mg Bortribromid-Dimethylsulfid-Komplex werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und zur 15 Reaktionslösung gegeben. Die Lösung wird 18 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 30 ml Wasser eingegossen und das Gemisch wird 4mal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 140 mg 3-Hydroxy-thiophen-2-carbaldehyd mit dem Molekulargewicht 128.15 20 ($C_5H_4O_2S$). MS (ESI): 129.0 ($M+H^+$).



c) Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-(2-formyl-thiophen-3-yloxy)-tetrahydropyran-3-yl-ester

- 5 3.81 g 3-Hydroxy-thiophen-2-carbaldehyd, 30,5 g Essigsäure-(4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-[5-isopropyl-2-(4-methoxy-benzoyl)-thiophen-3-yloxy]-tetrahydropyran-3-yl)-ester, 37,0 g Kaliumcarbonat und 9,2 g Benzyltributylammoniumchlorid werden in 850 ml Dichlormethan gelöst. 7,5 ml Wasser werden zugegeben und die Reaktionsmischung wird 60h gerührt. Die Lösung wird mit Wasser und gesättigter
- 10 Natriumchloridlösung extrahiert, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Zu dem erhaltenen bräunlichen Schaum werden 60 ml Ethanol:Wasser (9:1) gegeben und der entstehende feine Niederschlag wird abgesaugt. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht: 458,44 ($C_{19}H_{22}O_{11}S$), MS (ESI): 476 ($M+NH_4^+$).

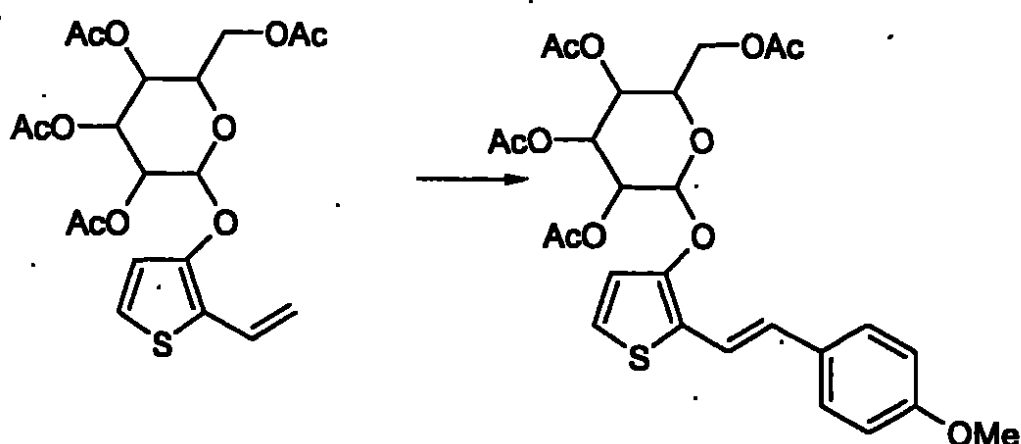
15



d) Essigsäure-3,4,5-triacetoxy-6-(2-vinyl-thiophen-3-yloxy)-tetrahydropyran-2-ylmethyl-ester

3.30 g Essigsäure-3,4,5-triacetoxy-6-(2-formyl-thiophen-3-yloxy)-tetrahydropyran-2-ylmethyl-ester werden in 60 ml Dioxan gelöst. 6.43 g Methyltriphenylphosphonium bromid, 5.37 g Kaliumcarbonat und 0,25 ml Wasser werden zugegeben und die Lösung wird 4 Std. lang refluxiert. Die Lösung wird eingeeengt und durch Säulenfiltration gereinigt. Man erhält 2,89 g des Produkts mit dem Molekulargewicht: 456,47 ($C_{20}H_{24}O_{10}S$), MS (ESI): 479.10 ($M+Na^+$); 474.10 ($M+NH_4^+$).

10

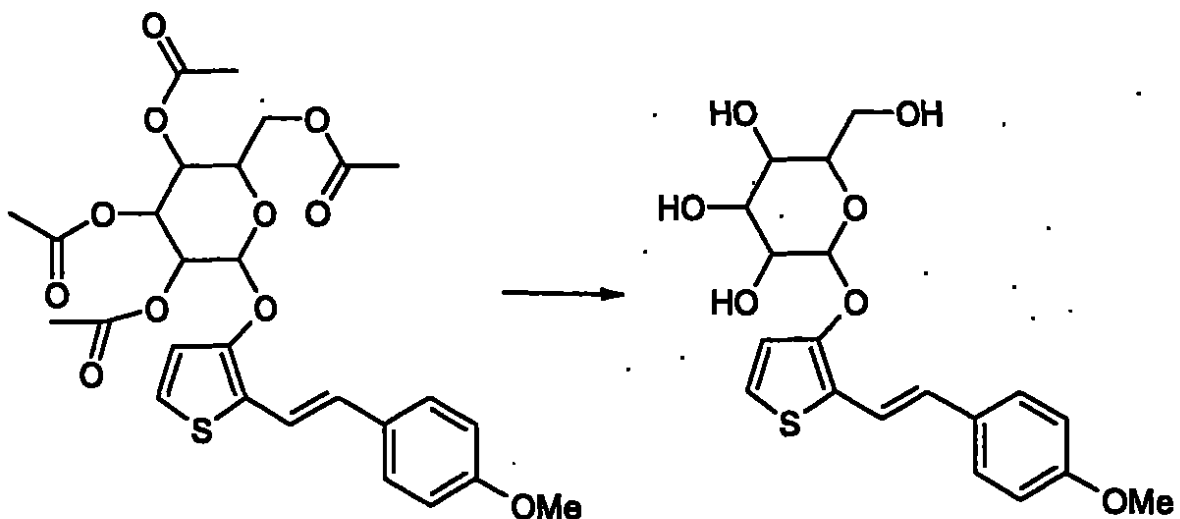


e) Essigsäure-3,4,5-triacetoxy-6-[2-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-thiophen-3-yloxy]-tetrahydropyran-2-ylmethyl-ester

148 mg Essigsäure-3,4,5-triacetoxy-6-(2-vinyl-thiophen-3-yloxy)-tetrahydropyran-2-ylmethyl-ester werden unter Argon in 2 ml Dichlormethan gelöst.

Tricyclohexylphosphin-[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene][benzyliden]ruthenium(IV)dichlorid (23 mg, gelöst in 2 ml Dichlormethan) wird zugegeben und die Lösung wird für 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Heptan/ Ethylacetat 2:1).

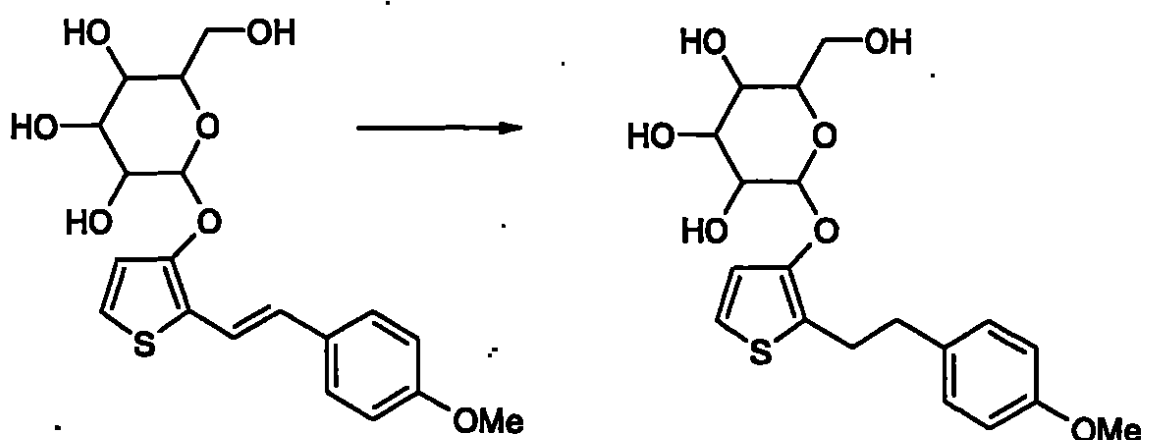
Man erhält 132 mg Produkt der Molmasse 562.60 ($C_{27}H_{30}O_{11}S$). MS(ESI): 575.20 ($M+Na^+$).



f) 2-Hydroxymethyl-6-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-thiophen-3-yloxy}-tetrahydropyran-3,4,5-triol = Beispiel 37

5 150 mg Essigsäure-3,4,5-triacetoxy-6-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-thiophen-3-yloxy}-tetrahydropyran-2-ylmethyl-ester werden in 10 ml trockenem Methanol suspendiert. 1.0 ml einer methanolischen NaOMe-Lösung (10 mg/ml) werden zugegeben. Die Lösung wird 18 Std. bei 22 °C gerührt. Amberlyst 15 (H⁺-Form) wird zugegeben und die Lösung wird mit 10 ml MeOH verdünnt, gefiltert und der Rückstand
10 wird mit 20 ml Methanol gewaschen. Die organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 100 mg des Produkts mit dem Molekulargewicht: 394,45 (C₁₉H₂₂O₇S), MS (ESI): 417 (M+Na⁺); 412 (M+NH₄⁺).

15

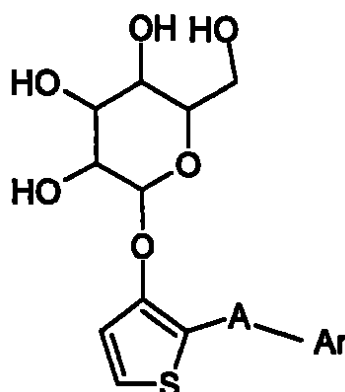


g) 2-Hydroxymethyl-6-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-thiophen-3-yloxy}-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol = Beispiel 36

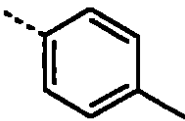
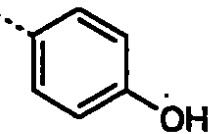
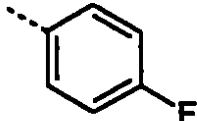
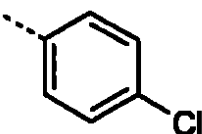
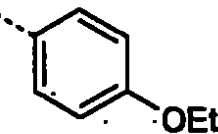
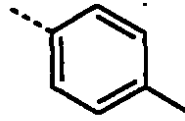
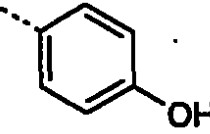
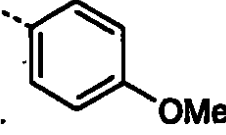
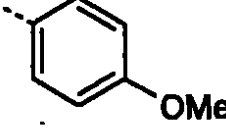
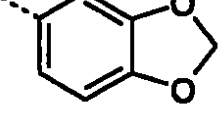
50 mg 2-Hydroxymethyl-6-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-thiophen-3-yloxy}-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol werden in 10 ml Methanol gelöst. 20 mg Palladium auf 5 Aktivkohle werden zugegeben und die Lösung wird unter Wasserstoffatmosphäre für 18 Std. gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert, mit 60ml Methanol gewaschen und die organische Phase wird eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Essigsäureethylester). Man erhält 18 mg des Produkts mit dem Molekulargewicht 396,46 ($C_{19}H_{24}O_7S$); MS (ESI): 419,05 ($M+Na^+$), 414,10 ($M+NH_4^+$).

10

Auf dem gleichen Syntheseweg werden folgende Beispiel-Substanzen 38 bis 50 hergestellt.

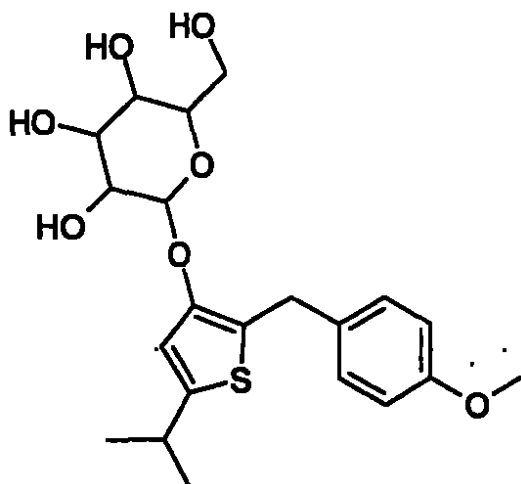


Beispiel	A	Ar	MS oder LC/MS
38	-CH=CH-		OK
39	-CH=CH-		OK
40	-CH=CH-		OK

41	-CH=CH-		OK
42	-CH=CH-		OK
43	-CH ₂ -CH ₂ -		OK
44	-CH ₂ -CH ₂ -		OK
45	-CH ₂ -CH ₂ -		OK
46	-CH ₂ -CH ₂ -		OK
47	-CH ₂ -CH ₂ -		OK
48	-CH=CH-CH ₂ -		OK
49	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		OK
50	-CH=CH-CH ₂ -		OK

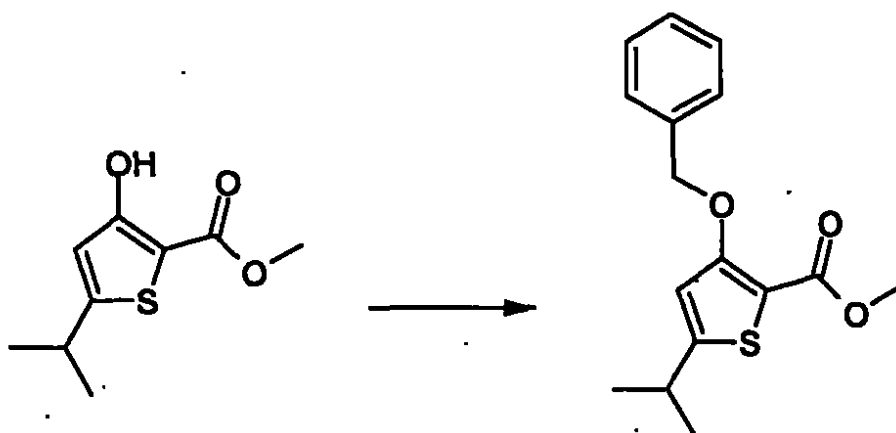
Die Angabe MS/LCMS OK besagt, daß der Molpeak der angegebenen Verbindung als M+1 (MH⁺) und / oder als M+18 (MNH₄⁺) und / oder M + 23 (MNa⁺) erhalten wurde.

Beispiel 51:



5

2-Hydroxymethyl-6-[5-isopropyl-2-(4-methoxy-benzyl)-thiophen-3-yloxy]-tetrahydro-
pyran-3,4,5-triol



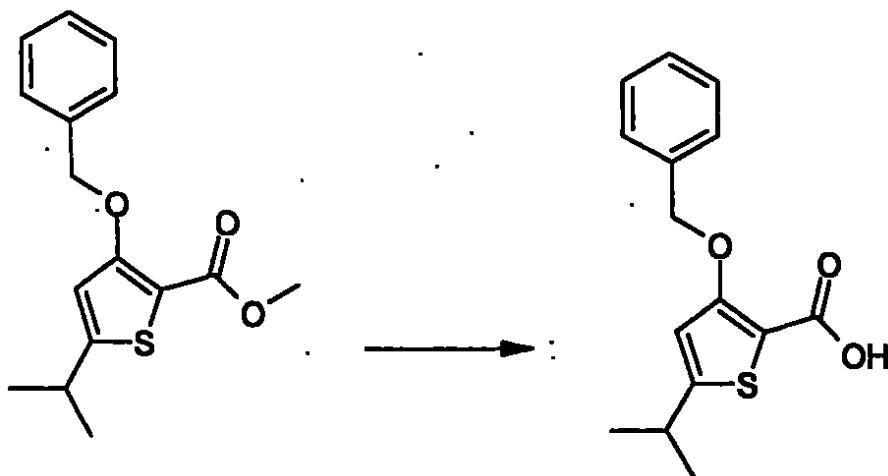
10

a) 3-Benzyloxy-5-isopropyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester

1.16 g 3-Hydroxy-5-isopropyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester, die nach literaturbekanntem Verfahren synthetisiert wurden [H. Fiesselmann, F. Thoma, Chem. Ber. 1956, 89, 1907.], werden in 25 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und mit 2.83 g Cäsiumcarbonat und 1.72 ml Benzylbromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 72 Std. bei 22 °C gerührt. Anschliessend werden 10 ml Methanol zugegeben und nach 30

Min. werden 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Wasser addiert. Die Mischung wird 3mal mit je 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat / n-Heptan = 1:4) gereinigt.

Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 290.4 ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$), MS (ESI): 291 ($\text{M}+\text{H}^+$).



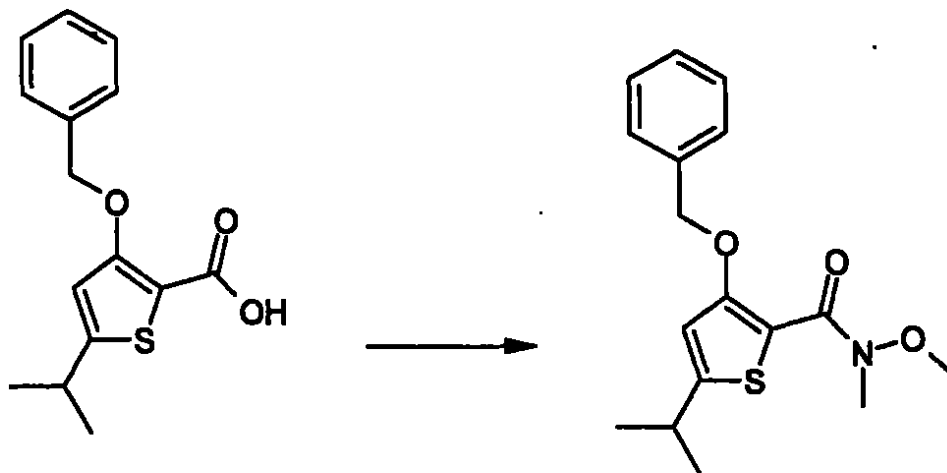
10

b) 3-Benzoyloxy-5-isopropyl-thiophen-2-carbonsäure

1.16 g 3-Benzoyloxy-5-isopropyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester werden in 10 ml Tetrahydrofuran (THF) und 10 ml Methanol gelöst und werden mit einer Lösung aus 1.7 g Lithiumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 72 Std. bei 22 °C gerührt. Am Rotationsverdampfer werden Methanol und THF abgezogen. Unter Eiskühlung wird das Reaktionsgemisch mit 2-molarer Salzsäure auf pH = 4 eingestellt und 2mal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 276.4 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$), MS (ESI): 294 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

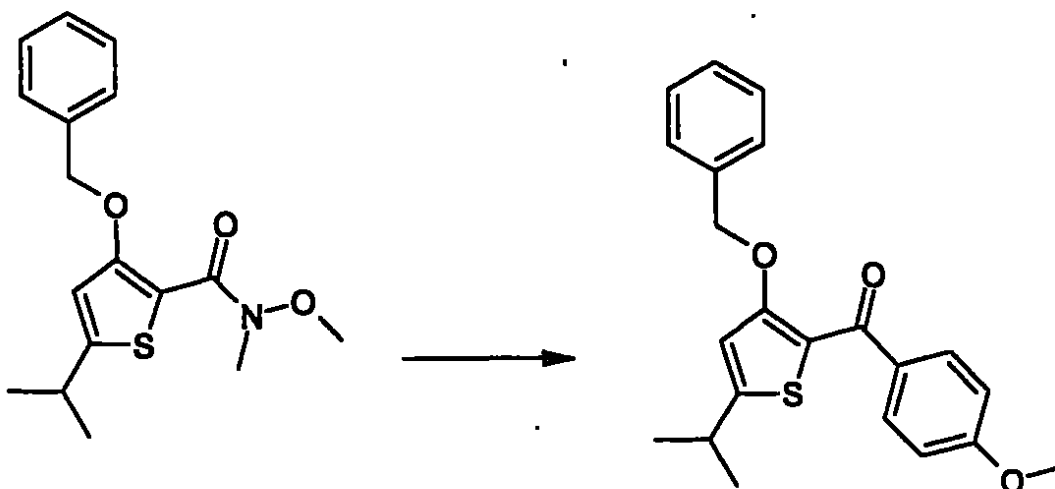
60



c) 3-Benzyloxy-5-isopropyl-thiophen-2-carbonsäure-methoxy-methyl-amid

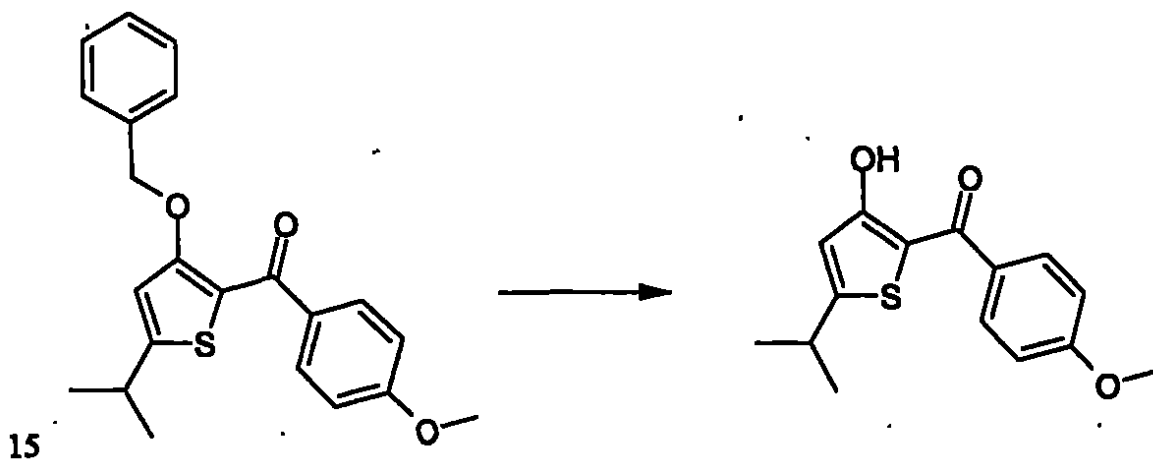
860 mg 3-Benzyloxy-5-isopropyl-thiophen-2-carbonsäure werden in 30 ml
 5 Dichlormethan gelöst und mit 560 mg N,O-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid und
 2.3 ml Triethylamin versetzt. Nach 15 Min. bei 22 °C werden 2.3 ml einer 50%igen 1-
 Propanphosphonsäureanhydrid-Lösung in Essigsäure zugegeben und weitere 18 Std.
 bei 22 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit je 70 ml Wasser und
 einmal mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase
 10 wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 319.4 ($C_{17}H_{21}NO_3S$), MS (ESI): 320 ($M+H^+$).



15

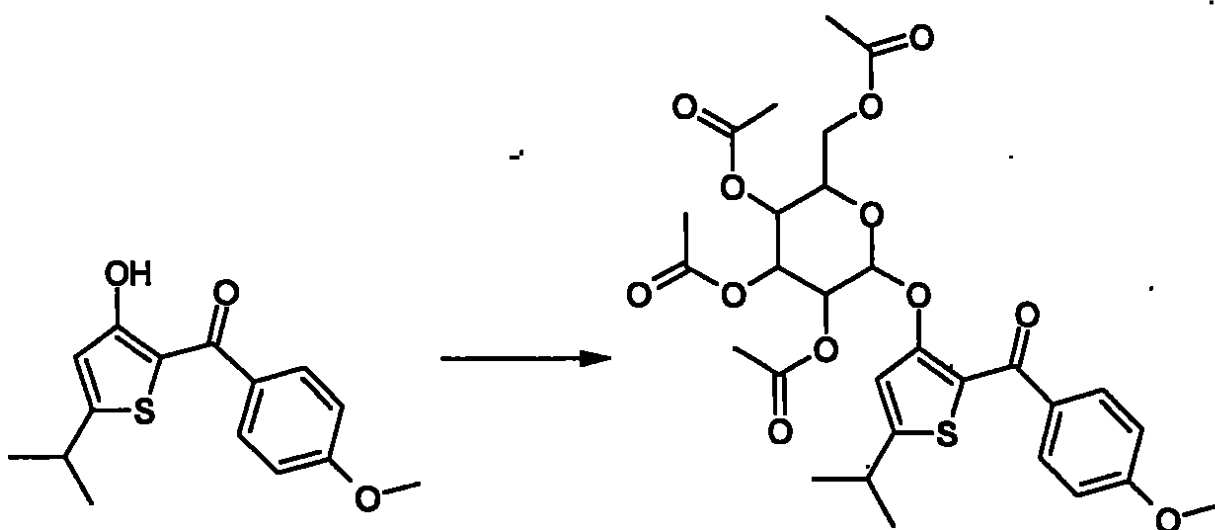
- d) (3-Benzoyloxy-5-isopropyl-thiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon
 860 mg 3-Benzoyloxy-5-isopropyl-thiophen-2-carbonsäure-methoxy-methyl-amid
 werden in 50 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst, im Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit 31.3
 ml einer 0.5 molaren 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid-Lösung in Tetrahydrofuran
 5 versetzt. Nach 30 Min. wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird auf 22
 °C aufgewärmt. Nach einer Std. wird das Reaktionsgemisch mit 70 ml gesättigter
 Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 2mal mit je 100 ml
 Essigsäuremethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 70
 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
 10 eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat / n-
 Heptan = 1:3) gereinigt.
 Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 366.5 (C₂₂H₂₂O₃S), MS (ESI): 367
 (M+H⁺).



- e) (3-Hydroxy-5-isopropyl-thiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon
 1.00 g (3-Benzoyloxy-5-isopropyl-thiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon werden
 in 20 ml Dichlormethan gelöst. 2.73 ml einer 1 molaren Lösung aus Bortribromid-
 20 Dimethylsulfid-Komplex in Dichlormethan werden zur Reaktionslösung gegeben. Die
 Lösung wird 1.5 Std. bei 22 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 50 ml Wasser
 eingegossen und das Gemisch wird 2mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die
 vereinigte organische Phase wird 2mal mit je 30 ml gesättigter
 Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-

Lösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat / n-Heptan = 1:4) gereinigt. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 276.4 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$), MS (ESI): 299 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

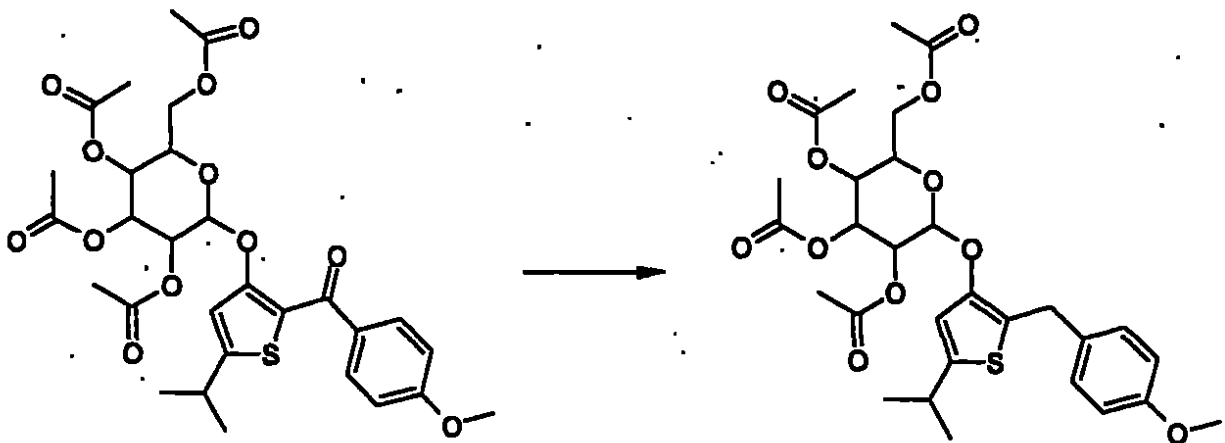
5



f) Essigsäure-(4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-[5-isopropyl-2-(4-methoxy-benzoyl)-thiophen-3- yloxy]-tetrahydro-pyran-3-yl)-ester

- 10 380 mg (3-Hydroxy-5-isopropyl-thiophen-2-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanon, 848 mg Essigsäure-4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-bromo-tetrahydro-pyran-3-yl-ester, 1.43 g Kaliumcarbonat und 71.1 mg Benzyltributylammoniumchlorid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und es werden 1.20 ml Wasser zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 40 Std. bei 22 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Wasser versetzt und 2mal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat / n-Heptan = 1:1) gereinigt. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 606.7 ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_{12}\text{S}$), MS (ESI): 607
- 20 ($\text{M}+\text{H}^+$).

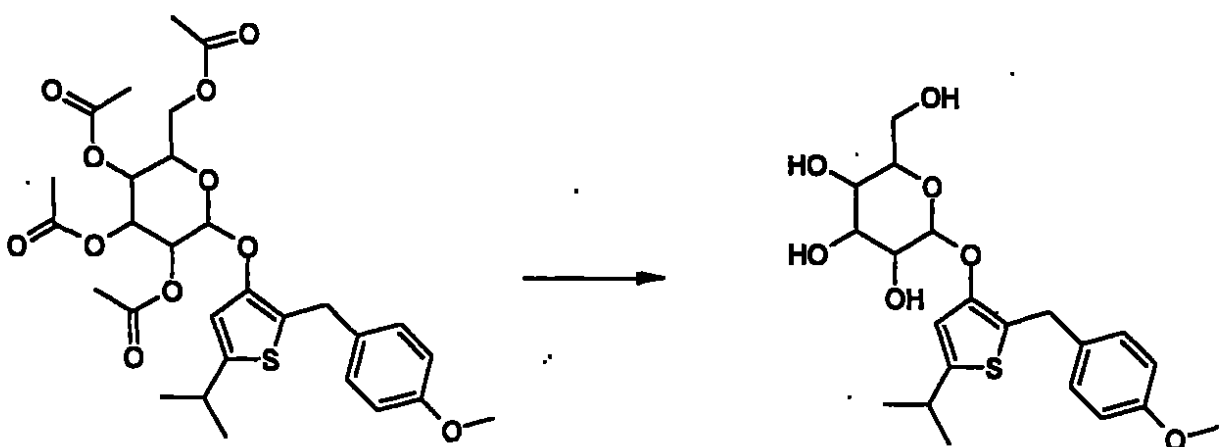
63



g) Essigsäure-(4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-[5-isopropyl-2-(4-methoxy-benzyl)-thiophen-3- yloxy]-tetrahydro-pyran-3-yl)-ester

5 630 mg Essigsäure-(4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-[5-isopropyl-2-(4-methoxy-benzoyl)-thiophen-3- yloxy]-tetrahydro-pyran-3-yl)-ester werden in 30 ml Acetonitril gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. 1.31 ml Trimethylchlorosilan und 652 mg Natriumcyanoborhydrid werden zugegeben, das Eisbad wird entfernt und die Reaktion wird 2 Std. gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Wasser versetzt und 2mal
10 mit je 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat / n-Heptan = 1:1) gereinigt.

Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 592.7 (C₂₉H₃₈O₁₁S), MS (ESI): 593 15 (M+H⁺).

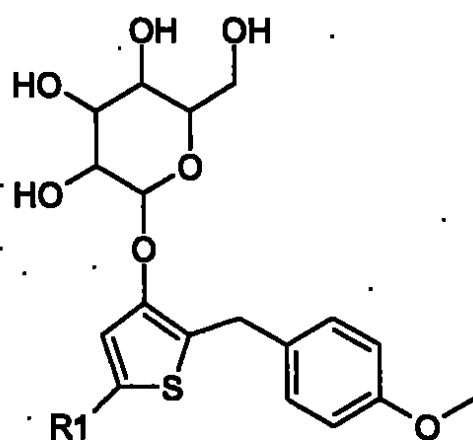


h) 2-Hydroxymethyl-6-[5-isopropyl-2-(4-methoxy-benzyl)-thiophen-3-yloxy]-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol

450 mg Essigsäure-(4,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-[5-isopropyl-2-(4-methoxy-benzyl)-thiophen-3-yloxy]-tetrahydro-pyran-3-yl)-ester werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 0.41 ml einer 30%igen methanolischen Natriummethanolat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Std. bei 22 °C gerührt, mit Amberlyst 15 (H⁺-Form) versetzt, filtriert und mit 30 ml Methanol nachgewaschen. Die Lösung wird eingeeengt. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 424.5 (C₂₁H₂₈O₇S), MS (ESI): 447 (M+Na⁺).

10

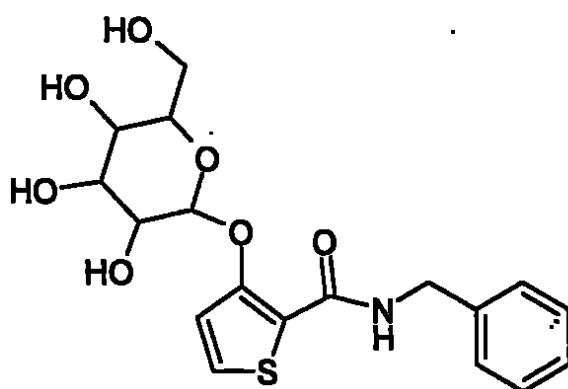
Auf dem gleichen Syntheseweg werden ausgehend von literaturbekannten 3-Hydroxy-thiophen-2-carbonsäuren [H. Fiesselmann, F. Thoma, Chem. Ber. 1956, 89, 1907-1913; M.D. Mullican et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 2186-2194; G.M. Karp et al., Synthesis 2000, 1078-1080.] die nachfolgenden Beispiele 52 bis 54 hergestellt:



Beispiel	R1	MS oder LC/MS
52		OK
53		OK
54		OK

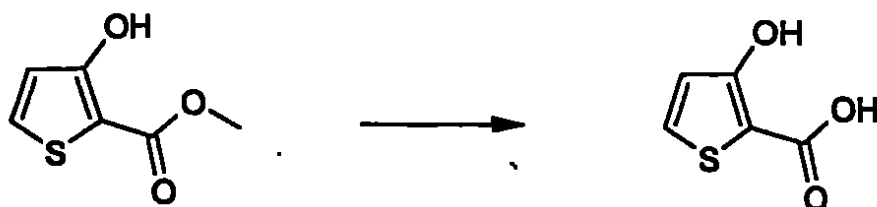
Beispiel 55:

5



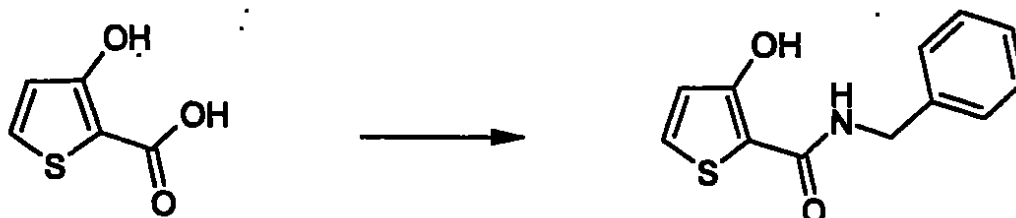
3-(3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-carbonsäure-benzylamid

5



a) 3-Hydroxy-thiophene-2-carbonsäure

- 10.0 g 3-Hydroxy-thiophene-2-carbonsäuremethylester werden in einer Mischung aus 90 ml Tetrahydrofuran (THF) und 90 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung aus 25.2 g Lithiumhydroxid in 25 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 Std. bei 22 °C gerührt und anschliessend 6 Std. auf 55°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer auf 50 ml eingeeengt, mit 2-molarer Salzsäure auf pH = 1 angesäuert und 3mal mit je 50 ml t-Butyl-methyl-ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.
- 15 Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 144.2 ($C_5H_4O_3S$), MS (ESI): 145 ($M+H^+$).



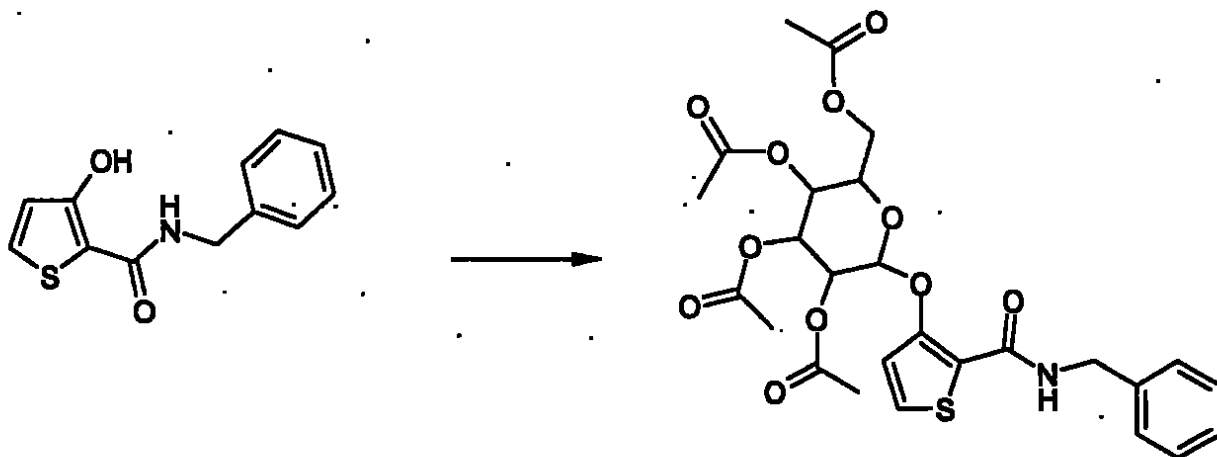
20

b) 3-Hydroxy-thiophen-2-carbonsäurebenzylamid

- 1.44 g 3-Hydroxy-thiophene-2-carbonsäure werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 2.18 ml Benzylamin und 5.00 ml einer 50%igen 1-Propanphosphonsäureanhydrid-Lösung in Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Std. bei 22 °C gerührt
- 25 und mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 2mal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 100 ml

gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 233.3 ($C_{12}H_{11}NO_2S$), MS (ESI): 234 ($M+H^+$).

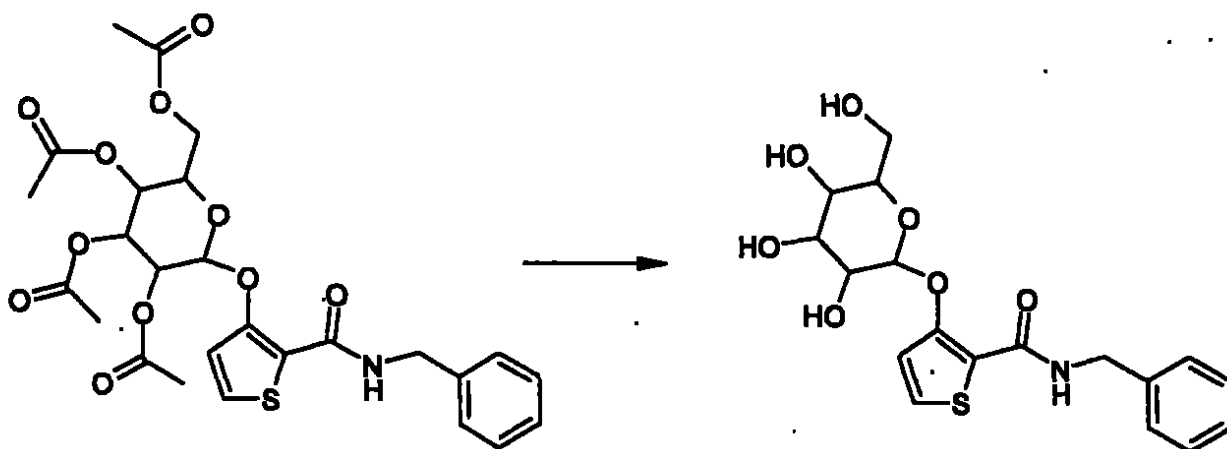
5



c) Essigsäure-3,4,5-triacetoxy-6-(2-benzylcarbamoyl-thiophen-3-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethylester

1.12 g 3-Hydroxy-thiophen-2-carbonsäurebenzylamid, 3.16 g Essigsäure-4,5-
 10 diacetoxy-6-acetoxymethyl-2-bromo-tetrahydro-pyran-3-yl-ester, 3.30 g
 Kaliumcarbonat und 235 mg Benzyltributylammoniumchlorid werden in 25 ml
 Dichlormethan gelöst und es werden 2.00 ml Wasser zugegeben. Die
 Reaktionsmischung wird 40 Std. bei 22 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50
 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 2mal mit je 50 ml
 15 Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über
 Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch
 Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat / n-Heptan = 1:1) gereinigt.
 Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 563.6 ($C_{28}H_{29}NO_{11}S$), MS (ESI):
 564 ($M+H^+$).

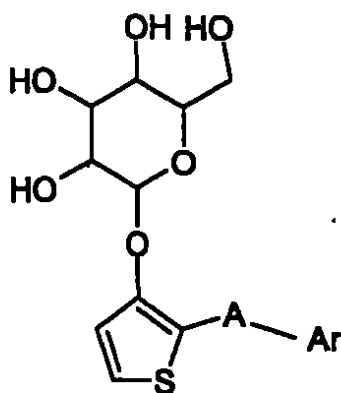
20

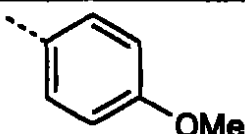
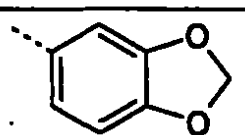
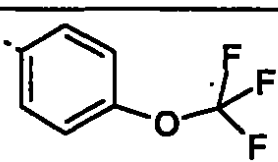


d) 3-(3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-carbonsäure-benzylamid

600 mg Essigsäure-3,4,5-triacetoxy-6-(2-benzylcarbamoyl-thiophen-3-yloxy)-5 tetrahydro-pyran-2-ylmethylester werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 1.40 ml einer 30%igen methanolischen Natriummethanolat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Std. bei 22 °C gerührt, mit 0.5-molarer methanolischer HCl-Lösung neutralisiert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat / Methanol = 10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 395.4 (C₁₈H₂₁NO₇S), MS (ESI): 396 (M+H⁺).

Auf dem gleichen Syntheseweg werden die nachfolgenden Beispiele 56 bis 58 hergestellt:

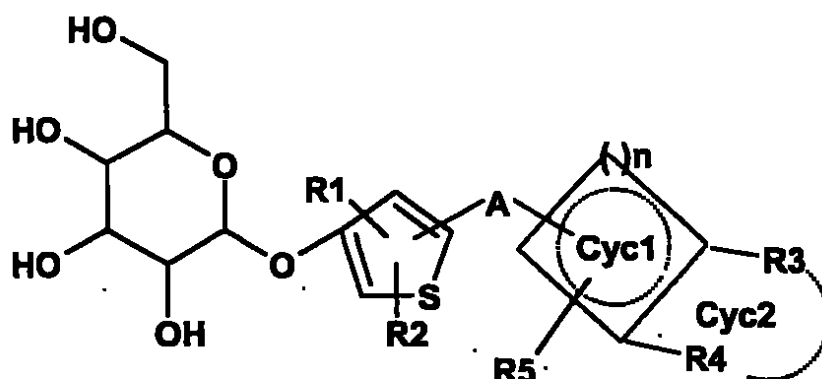


Beispiel	A	Ar	MS/LCMS
56	-CO-NH-CH ₂ -		OK
57	-CO-NH-CH ₂ -		OK
58	-CO-NH-CH ₂ -		OK

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

10 R1, R2 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, wobei in den Alkyl- und Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle

15 Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_o-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_o-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

20 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl; NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

25

A (C₀-C₁₅)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkandiylrests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

5

n eine Zahl von 0 bis 4;

Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;

10

R3, R4, R5 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, wobei in den Alkyl- und Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 15 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_o-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_o-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 20 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, (CH₂)_o-Phenyl, O-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl,
 25 N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
 oder

R3 und R4 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen einen 5 bis 7 gliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können
 30 und Cyc2 gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder

durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann und

R5 Wasserstoff;

5 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin A mit dem Thienyiring in 2 Position verknüpft ist.

10

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

15 R1, R2 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl- und Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20

A (C₀-C₁₅)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkandiylrests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

25

n eine Zahl 2 oder 3;

Cyc1 ein 5 bis 6 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;

30

R3, R4, R5 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-

5 C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, HO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-Phenyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkyl- und Alkoxyresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

oder

10 R3 und R4 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen einen 5 bis 7 gliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann, und

R5 Wasserstoff.

15.

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

20 R1, R2 Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, HO-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl-CF₂, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, COO(C₁-C₄)-Alkyl;

25 A -CH=CH-CH₂- oder (C₁-C₄)-Alkandiyl, wobei eine oder zwei CH₂-Gruppen auch ersetzt sein können durch -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, -NH-, -CHF-, -CF₂-, -O-;

n eine Zahl 2 oder 3;

30 Cyc1 ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O oder S ersetzt sein kann;

R3,R4,R5 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO₂, OH, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, OCF₃, OCH₂CF₃, S-(C₁-C₄)-Alkyl, COOH, HO-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₂)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₂)-Alkoxy-Phenyl, oder

5 R3 und R4 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -O-(CH₂)_p-O-, mit p = 1 oder 2, -O-CF₂-O-, -CH=CH-CH=CH- und

R5 Wasserstoff bedeuten.

10

5. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin R2 Wasserstoff bedeutet.

15 6. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin

R1 Wasserstoff, CF₃, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl,

R2 Wasserstoff,

20

A -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, -CH(OH)-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CO-CH₂-CH₂- oder -CO-NH-CH₂-;

n eine Zahl 2 oder 3;

25

Cyc1 ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch S ersetzt sein kann;

R3,R4,R5 Wasserstoff, F, Cl, J, NO₂, OH, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, O-CH₂-Phenyl, OCF₃, S-CH₃, COOH oder

30

R3 und R4 gemeinsam -CH=CH-O-, -O-(CH₂)_p-O-, mit p = 1 oder 2, -O-CF₂-O-, -CH=CH-CH=CH-, und

R5 Wasserstoff bedeuten.

7. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin
5 A $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ bedeutet.

8. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, worin
Cyc1 Phenyl bedeutet.

10 9. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, worin

Cyc1 Thienyl bedeutet.

10. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, worin
15 Cyc1 monosubstituiert ist.

11. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10.

20 12. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1
25 bis 10 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

5 16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

17. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der
10 Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07H17/00 A61K31/7042 A61P7/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07H A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 213 296 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 12 June 2002 (2002-06-12) the whole document	1,13
A	FUENTES J ET AL: "Reactions of per-O-acetylglucosyl isothiocyanate with carbon bases. A new method for the stereocontrolled syntheses of nucleosides and glucosylaminothiophenes" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 9, no. 14, 17 July 1998 (1998-07-17), pages 2517-2532, XP004131417 ISSN: 0957-4166 cited in the application Verbindungen 20-22	1

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2003

Date of mailing of the international search report

28/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3018

Authorized officer

de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/EP 03/06841

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	H.G. FOUDA ET AL.: "Disposition and metabolism of tenidap in the rat" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 25, 1997, pages 140-148, XP001173199 Fig. 11 	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/06841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1213296 A	12-06-2002	AU 6727500 A	26-03-2001
		BG 106451 A	30-09-2002
		BR 0013667 A	11-06-2002
		CA 2382480 A1	08-03-2001
		EP 1213296 A1	12-06-2002
		HU 0203190 A2	28-01-2003
		NO 20020968 A	26-04-2002
		NZ 517439 A	28-03-2003
		SK 2872002 A3	09-01-2003
		CN 1377363 T	30-10-2002
		CZ 20020665 A3	12-06-2002
		WO 0116147 A1	08-03-2001
		TR 200201082 T2	22-07-2002
		ZA 200201991 A	11-03-2003

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationale Abkürzungen

PCT/EP 03/06841

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07H17/00 A61K31/7042 A61P7/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfung (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07H A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESICHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 213 296 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 12. Juni 2002 (2002-06-12) das ganze Dokument	1,13
A	FUENTES J ET AL: "Reactions of per-O-acetylglucosyl isothiocyanate with carbon bases. A new method for the stereocontrolled syntheses of nucleosides and glucosylaminothiophenes" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 9, Nr. 14, 17. Juli 1998 (1998-07-17), Seiten 2517-2532, XP004131417 ISSN: 0957-4166 in der Anmeldung erwähnt Verbindungen 20-22	1
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu
annehren

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,
aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Allein Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen
Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-
scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer
anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung befragt werden
kann oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie
ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,
eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach
dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum
oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der
Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der
Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden
Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung
kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf
erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung
kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet
werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen
Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und
diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

19. November 2003

Abmeldedatum des Internationalen Recherchenberichts

28/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentbasen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

de Nooy, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	H.G. FOU DA ET AL.: "Disposition and metabolism of tenidap in the rat" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Bd. 25, 1997, Seiten 140-148, XP001173199 Fig. 11	1

INTERNATIONALER RESEARCHENBEREICH I

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Information: Abkürzungen

PCT/EP 03/06841

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1213296 A	12-06-2002	AU 6727500 A	26-03-2001
		BG 106451 A	30-09-2002
		BR 0013667 A	11-06-2002
		CA 2382480 A1	08-03-2001
		EP 1213296 A1	12-06-2002
		HU 0203190 A2	28-01-2003
		NO 20020968 A	26-04-2002
		NZ 517439 A	28-03-2003
		SK 2872002 A3	09-01-2003
		CN 1377363 T	30-10-2002
		CZ 20020665 A3	12-06-2002
		WO 0116147 A1	08-03-2001
		TR 200201082 T2	22-07-2002
		ZA 200201991 A	11-03-2003

75
55

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
23 Enero 2004 (23.01.2004)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/007517 A1

-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07H 17/00
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/006841
(22) Fecha de Presentación Internacional: 27 Junio 2003 (27.06.2003)
(25) Idioma de Presentación: Alemán
(26) Idioma de Publicación: Alemán
(30) Datos de Prioridad:
102 31 370.9 11 Julio 2002 (11.07.2002) DE
(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE)
(72) Inventores: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (DE),
FRICK, Wendelin, Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE),
HEUER, Hubert, Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (DE), KRAMER,
Werner; Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim (DE);
BRUMMERHOP, Harm; Rotlintstrasse 20, 60316 Frankfurt (DE),
PLETTEMBURG, Oliver; Im Höhlchen 15, 65795 Hattersheim (DE).
(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FL, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

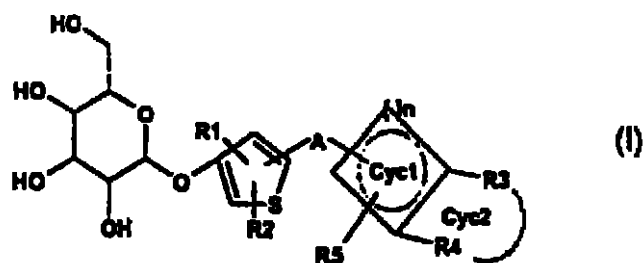
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de expirar el periodo provisto para corregir las reivindicaciones, se volverá a publicar si dichas correcciones son recibidas.

Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

Como se imprimió

(54) Título: DERIVADOS NOVEDOSOS DE TIOFENILGLICÓSIDO, MÉTODOS PARA SU PRODUCCIÓN, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN DICHOS COMPUESTOS Y SU USO.



(57) Extracto: La invención se relaciona con novedosos derivados de tiofenilglicósido de fórmula (I), donde los grupos tienen los significados dados, las sales fisiológicamente aceptables y los métodos para su producción. Los compuestos son adecuados como anti diabéticos por ejemplo.

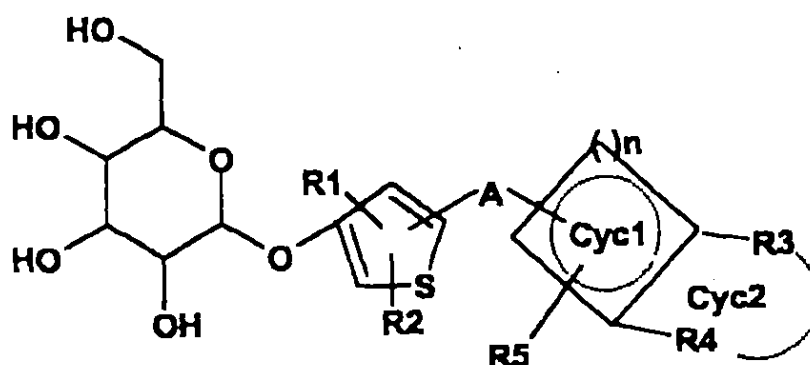
Nuevos derivados de glicóalido de tiofeno, métodos para la preparación de los mismos, medicamentos que comprenden dichos compuestos, y su uso

5 La invención se refiere a derivados de glicóalido de tiofeno sustituidos, a las sales fisiológicamente toleradas de los mismos, y a derivados fisiológicamente funcionales.

El agente antineumático tenidap, ácido 5-[(Z)-[1-(aminocarbonil)-5-cloro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ílidénhidroximetil-3-tienil]-β-D-glucopiranosido-urónico
10 (H.G. Fouda y otros, CA: 1997:185448) es conocido, así como compuestos de 3-amino-2-benzol-5-glucopiranosellaminotiofeno (J. Fuentes y otros, Tetrahedron Asymetry, 1998, 9, 2517-2532).

La invención se ha basado en el objeto de proporcionar nuevos compuestos con los cuales fuese posible prevenir y tratar la diabetes de tipo 1 y de tipo 2.

15 Por tanto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I



en los cuales

R1, R2 son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, COOH, CO-alkilo(C₁-C₈),
COO-alkilo(C₁-C₈), CONH₂, CONH-alkilo(C₁-C₈), CON[alkilo(C₁-
20 C₈)]₂, alkilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), alcoxi(C₁-
C₈), HO-alkilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-alkilo(C₁-C₈), fenilo, bencilo,
alkil(C₁-C₄)-carbonilo, en los cuales un hidrógeno, más de un hidró-
geno, o todos los hidrógenos presentes en los radicales alkilo y alcoxi
pueden estar reemplazados por flúor,
25 SO₂-NH₂, SO₂NH-alkilo(C₁-C₈), SO₂N[alkilo(C₁-C₈)]₂, S-alkilo-

(C₁-C₈), S-(CH₂)₀-fenilo, SO-alkilo(C₁-C₈), SO-(CH₂)₀-fenilo, SO₂-alkilo(C₁-C₈), SO₂-(CH₂)₀-fenilo, donde o puede valer 0-8, y el radical fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, alcox(C₁-C₈), alkilo(C₁-C₈), NH₂;

5 NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N(alkilo(C₁-C₈))₂, NH-acilo(C₁-C₇), fenilo, O-(CH₂)₀-fenilo, donde o puede valer 0-8, y donde el radical fenilo puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, alcox(C₁-C₈), alkilo(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N(alkilo(C₁-C₈))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), CONH₂;

10

A es alcanodilo(C₀-C₁₅), donde uno o más átomos de carbono del radical alcanodilo pueden estar reemplazados, de manera independiente uno de otro, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N(alkilo(C₁-C₈))-, -N(alkil(C₁-C₈)-fenilo)- ó -NH-;

15

n es un número de 0 a 4;

Cyc1 es un anillo de 3 a 7 eslabones, saturado, parcialmente saturado, o insaturado, en el cual 1 átomo de carbono puede estar reemplazado por O ó S;

20

R3, R4, R5 son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), CO-alkilo(C₁-C₄), CONH₂, CONH-alkilo(C₁-C₈), CON[alkilo(C₁-C₈)]₂, alkilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), alcox(C₁-C₁₂), HO-alkilo(C₁-C₈), alcox(C₁-C₈)-alkilo(C₁-C₈), en los cuales un hidrógeno, más de un hidrógeno, o todos los hidrógenos presentes en los radicales alkilo y alcox pueden estar reemplazados por flúor;

25 SO₂-NH₂, SO₂NH-alkilo(C₁-C₈), SO₂N[alkilo(C₁-C₈)]₂, S-alkilo(C₁-C₈), S-(CH₂)₀-fenilo, SO-alkilo(C₁-C₈), SO-(CH₂)₀-fenilo, SO₂-alkilo(C₁-C₈), SO₂-(CH₂)₀-fenilo, donde o puede valer 0-8, y el radical fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, alcox(C₁-C₈), alkilo(C₁-C₈), NH₂;

30 NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N(alkilo(C₁-C₈))₂, NH-acilo(C₁-C₇), fenilo, (CH₂)₀-fenilo, O-(CH₂)₀-fenilo, donde o puede valer 0-8, y donde el radical fenilo puede estar sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br,

35

I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, alcox(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₈), N(alquilo(C₁-C₈))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₈), CONH₂;

5 o bien

10 R3 y R4 junto con los átomos de carbono que los soportan, son un anillo Cyc2 de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, en el cual 1 ó 2 átomos de carbono del anillo pueden estar también reemplazados por N, O ó S, y Cyc2 puede estar opcionalmente sustituido con alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₅), alquinilo(C₂-C₅), en donde en cada caso un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, o bien sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO-alquilo(C₁-C₄), CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₄), OCF₃; y

15 R5 es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Se prefieren compuestos de fórmula I en los cuales A esté unido al anillo de tienilo en la posición 2.

Además, se prefieren compuestos de fórmula I en los cuales

25 R1, R2 son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, COOH, CO-alquilo(C₁-C₈), COO-alquilo(C₁-C₈), CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₈), CON[alquilo(C₁-C₈)]₂, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcox(C₁-C₈), HO-alquilo(C₁-C₈), alcox(C₁-C₈)-alquilo(C₁-C₈), fenilo, bencilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, SO-alquilo(C₁-C₈), en los cuales un hidrógeno, más de un hidrógeno, o todos los hidrógenos presentes en los radicales alquilo y alcox pueden estar reemplazados por flúor;

30

A es alcanodifilo(C₀-C₁₅), donde uno o más átomos de carbono del radical alcanodifilo pueden estar reemplazados, de manera independiente uno de otro, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N(alquilo(C₁-C₈))- , -N(alquil(C₁-C₈)-fenilo)- ó -NH-;

35

n	es el número 2 ó 3;
Cyc1	es un anillo de 5 a 8 eslabones, saturado, parcialmente saturado, o Insaturado, en el cual 1 átomo de carbono puede estar reemplazado por O ó S;
5	
R3, R4, R5	son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, NO ₂ , CN, COOH, COO-alkilo(C ₁ -C ₈), CO-alkilo(C ₁ -C ₄), CONH ₂ , CONH-alkilo(C ₁ -C ₈), CON[alkilo(C ₁ -C ₈)] ₂ , alkilo(C ₁ -C ₈), alquenilo(C ₂ -C ₈), alquini(C ₂ -C ₈), alcoxd(C ₁ -C ₁₂), HO-alkilo(C ₁ -C ₈), alcoxd(C ₁ -C ₈)-alkilo(C ₁ -C ₈), alkil(C ₁ -C ₄)-fenilo, alcoxd(C ₁ -C ₄)-fenilo, S-alkilo(C ₁ -C ₈), SO-alkilo(C ₁ -C ₈), en los cuales un hidrógeno, más de un hidrógeno, o todos los hidrógenos presentes en los radicales alkilo y alcoxi pueden estar reemplazados por flúor;
10	
15	o bien
R3 y R4	junto con los átomos de carbono que los soportan, son un anillo Cyc2 de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente Insaturado, o completamente Insaturado, en el cual 1 ó 2 átomos de carbono del anillo pueden estar también reemplazados por N, O ó S, y Cyc2 puede estar opcionalmente sustituido con alkilo(C ₁ -C ₈), alquenilo(C ₂ -C ₅), alquini(C ₂ -C ₅), en donde en cada caso un grupo CH ₂ puede estar reemplazado por O, o bien sustituido con H, F, Cl, OH, CF ₃ , NO ₂ , CN, COO-alkilo(C ₁ -C ₄), CONH ₂ , CONH-alkilo(C ₁ -C ₄), OCF ₃ , y
20	
25	
R5	es hidrógeno;
	Se prefieren en particular compuestos de fórmula I en los cuales
30	
R1, R2	son hidrógeno, alkilo(C ₁ -C ₈), alcoxd(C ₁ -C ₄), HO-alkilo(C ₁ -C ₄), alcoxd(C ₁ -C ₄)-alkilo(C ₁ -C ₄), F, Cl, CF ₃ , OCF ₃ , OCH ₂ CF ₃ , alkil(C ₁ -C ₄)-CF ₂ , fenilo, bencilo, alkil(C ₁ -C ₄)-carbonilo, alquenilo(C ₂ -C ₄), alquini(C ₂ -C ₄), COO-alkilo(C ₁ -C ₄);
35	
A	es -CH=CH-CH ₂ - o bien alcanodifilo(C ₁ -C ₄), donde uno o dos grupos

CH₂ pueden estar también reemplazados por -(C=O)- , -CH=CH- , -CH(OH)- , -NH- , -CHF- , $\text{-CF}_2\text{-}$, -O- ;

- n es el número 2 ó 3;
- 5 Cyc1 es un anillo insaturado, en el cual 1 átomo de carbono puede estar reemplazado por O ó S;
- 10 R3, R4, R5 son hidrógeno, F, Cl, Br, I, NO₂, OH, CN, alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈), OCF₃, OCH₂CF₃, S-alquilo(C₁-C₄), COOH, HO-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₂)-fenilo, alcoxi(C₁-C₂)-fenilo, o bien
- 15 R3 y R4 son conjuntamente -CH=CH-O- , -CH=CH-S- , $\text{-O-(CH}_2\text{)}_p\text{-O-}$, con $p = 1$ ó 2, $\text{-O-CF}_2\text{-O-}$, -CH=CH-CH=CH- , y
- R5 es hidrógeno.

20 Son más particularmente preferidos compuestos de fórmula I en los cuales R2 es hidrógeno.

Se prefieren muy en particular compuestos de fórmula I en los cuales

- R1 es hidrógeno, CF₃, alquilo(C₁-C₄), fenilo,
- 25 R2 es hidrógeno,
- A es $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-C}_2\text{H}_4\text{-}$, $\text{-C}_3\text{H}_6\text{-}$, -CH(OH)- , -(C=O)- , -CH=CH- , $\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$, $\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ o bien $\text{-CO-NH-CH}_2\text{-}$;
- 30 n es el número 2 ó 3;
- Cyc1 es un anillo insaturado, en el cual 1 átomo de carbono puede estar reemplazado por S;
- 35 R3, R4, R5 son hidrógeno, F, Cl, I, NO₂, OH, CN, alquilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈), O-CH₂-fenilo, OCF₃, S-CH₃, COOH, o bien

R3 y R4 son conjuntamente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, con $p = 1$ ó 2 , $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, y

R5 es hidrógeno.

5

Se prefieren además, en particular, compuestos de fórmula I en los cuales

A es $-\text{CH}_2-$, o bien $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o bien

10 Cyc1 es fenilo, o bien

Cyc1 es tienilo.

15 Se puede hacer mención además, en particular, a compuestos de fórmula I en los cuales

Cyc1 está monosustituido, o bien

Cyc1 está sustituido en para, o bien

Cyc1 está sustituido en meta.

20

La invención se refiere también a compuestos de fórmula I en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, y a sus diastereómeros y mezclas de los mismos.

25 Los radicales alquilo, inclusive alcoxi, alquenilo y alquinilo, presentes en los sustituyentes R1, R2, R3, R4 y R5, pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Los restos de azúcar en los compuestos de fórmula I son L-azúcares o bien D-azúcares, en forma alfa (α) y beta (β), tales como por ejemplo alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa. Los que pueden ser mencionados como preferidos son: β -glucosa, β -galactosa, β -alosa y α -manosa, de manera particularmente preferente β -glucosa, β -alosa y α -manosa, y muy preferentemente β -glucosa.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas a causa de su mayor solubilidad en agua, en comparación con los compuestos de partida o de base. Estas sales deben poseer un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Son sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, y adecuadas, de los compuestos de la invención: sales con ácidos

Inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluensulfónico y tartárico. Son sales básicas farmacéuticamente aceptables, y adecuadas, sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como sales de sodio y de potasio) y sales de metal alcalinotérreo (tales como sales de magnesio y de calcio), y sales de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

Las sales con un anión farmacéuticamente no aceptable tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, se encuentran análogamente dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables, y/o para uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo aplicaciones *in vitro*.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" utilizada en la presente memoria, hace referencia a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de fórmula I de la invención, por ejemplo un éster que es capaz, tras haber sido administrado a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, de formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o un metabolito activo del mismo.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen también profármacos de los compuestos de la invención, tal como se describe, por ejemplo, en H. Okada y otros, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Estos profármacos pueden ser metabolizados *in vivo* para proporcionar un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden tener actividad por sí mismos, o no tenerla.

Los compuestos de la invención pueden presentarse también en diversas formas polimórficas, por ejemplo como formas amorfas y formas polimórficas cristalinas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la invención pertenecen al alcance de la invención, y constituyen un aspecto adicional de la invención.

Todas las referencias que se hagan en adelante a "compuesto o compuestos de fórmula I" se refieren a un compuesto o a compuestos de fórmula I tal como ha sido descrita antes, y a las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, tal como han sido descritos en la presente memoria.

La cantidad de compuesto de fórmula I necesaria para conseguir el efecto biológico deseado depende de diversos factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del uso pretendido, del modo de administración, y del estado clínico del paciente. La dosis diaria se sitúa generalmente en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg

(típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede situarse, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 a 1,0 mg/kg, y puede ser administrada adecuadamente como infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones para infusión adecuadas para este fin pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg por mililitro, típicamente de 1 ng a 10 mg por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g de ingrediente activo. Así, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis unitaria que pueden ser administradas por vía oral, tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, de manera típica de 10 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, se pueden utilizar los compuestos de fórmula I como tales, pero preferentemente se emplean en forma de una composición farmacéutica junto con un vehículo aceptable. Naturalmente, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la composición, y no sea dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser sólido o líquido, o bien ambas cosas, y se formula junto con el compuesto preferentemente en una dosis unitaria, por ejemplo un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. De manera similar, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, inclusive otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser producidas mediante uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que en esencia consisten en mezclar los ingredientes junto con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración por vía oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del estado que ha de ser tratado, y de la naturaleza del compuesto de fórmula I empleado en cada caso. También se encuentran dentro del esquema de la invención formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta. Se prefieren formulaciones resistentes a ácidos y al jugo gástrico. Los revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración por vía oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, obleas, comprimidos para chupar o comprimidos, cada una de las cuales

contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos, como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o bien como una solución de aceite en agua o de agua en aceite. Tal como ha sido mencionado antes, estas composiciones pueden ser preparadas mediante cualquier método farmacéutico apropiado, que incluya un paso en el cual se ponen en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede constar de uno o más ingredientes adicionales). Las composiciones se producen generalmente mediante la mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, tras de lo cual se confiere forma al producto, si fuese necesario.

Así, por ejemplo, se puede preparar una tableta comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos del compuesto, con uno o más ingredientes adicionales cuando sea apropiado. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto, que se presenta en forma suelta, por ejemplo como un polvo o gránulos, mezclado, cuando sea apropiado, con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno o más agentes tensioactivos o dispersantes. Se pueden preparar tabletas moldeadas moldeando en una máquina adecuada el compuesto, que se encuentra en forma de polvo, y está humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración por vía peroral (sublingual) comprenden tabletas para chupar que contienen un compuesto de fórmula I junto con un saborizante, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina o glicerol, o bien sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía parenteral comprenden preferentemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferentemente son isotónicas con la sangre del destinatario pretendido. Estas preparaciones son administradas preferentemente por vía intravenosa, aunque también puede tener lugar la administración mediante inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Preferentemente, se pueden obtener estas preparaciones mezclando con agua el compuesto, y esterilizando la solución resultante y haciendo que sea isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen generalmente de 0,1 a 5% en peso de compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía rectal se presentan preferentemente en forma de supositorios con dosis unitaria. Se pueden preparar estos supositorios mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y dando forma

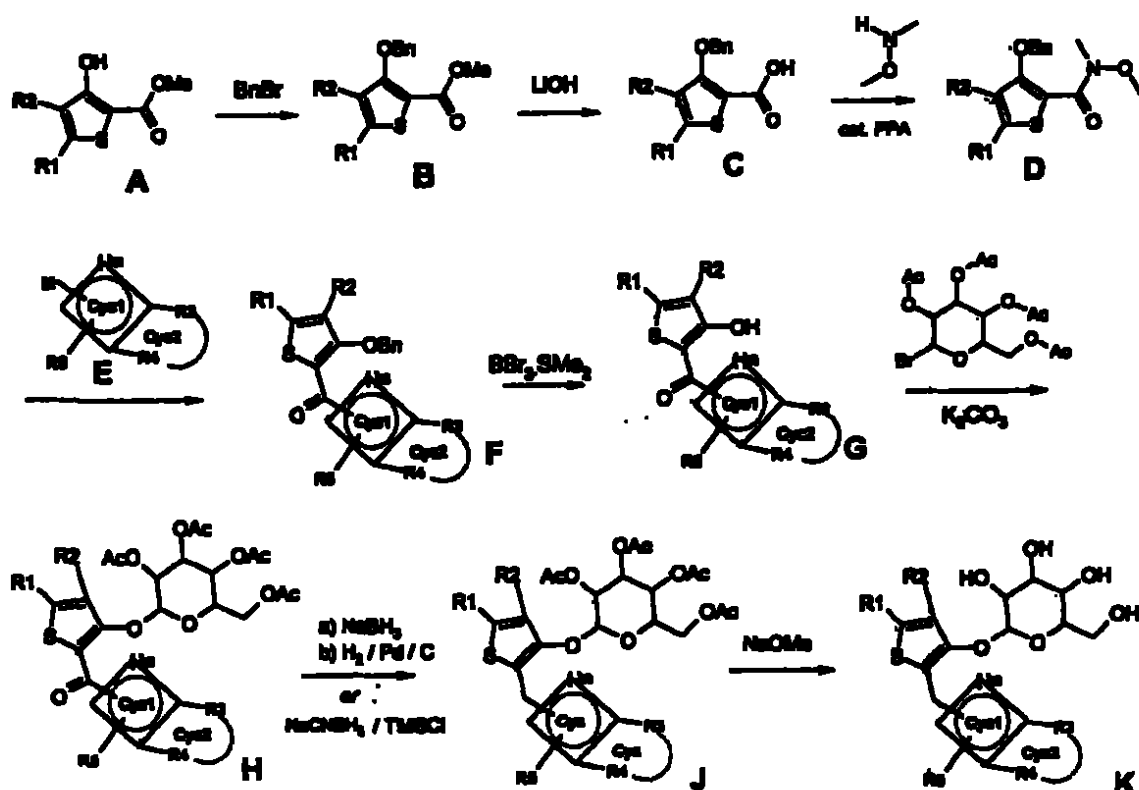
a la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso tópico sobre la piel se presentan preferentemente en forma de pomada, crema, loción, pasta, pulverización, aerosol o aceite. Vehículos que pueden ser empleados son petrolato, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. Generalmente, el ingrediente activo está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso transdérmico pueden presentarse en forma de emplastos sencillos que son adecuados para el contacto estrecho y prolongado con la epidermis del paciente. Convenientemente, estos emplastos contienen el ingrediente activo en una solución acuosa que está tamponada cuando sea adecuado, disuelta y/o dispersada en un adhesivo, o bien dispersada en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo se sitúa en aproximadamente 1% a 35%, con preferencia aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo sea liberado mediante electrotransporte o iontoforesis, tal como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I que pueden ser obtenidos de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción A, B, C, D y E:

Procedimiento A:



Se desprotona con CaCO_3 u otra base adecuada, en DMF, el compuesto de fórmula A en el cual R1 y R2 tienen los significados antes descritos, y se hace reaccionar después con bromuro de bencilo, dando como resultado un compuesto de fórmula B.

5 Se disuelve el compuesto B en una mezcla de metanol, tetrahidrofurano y agua, y se transforma en el compuesto de fórmula C mediante reacción con hidróxido de litio.

Con N,O-dimetilhidroxilamina, y empleando anhídrido propanofosfónico u otro agente activante adecuado para formar uniones amida, se transforma el compuesto C
10 en el compuesto de fórmula D.

Se disuelve en tetrahidrofurano el compuesto D junto con un compuesto organometálico de fórmula E en la cual M es Li, MgCl, MgBr, y Cyc1, Cyc2, n, R3, R4, R5 tienen los significados antes descritos, y, mientras se enfría con hielo, se añade un ácido de Lewis (LA), preferentemente tetracloruro de estaño o tricloruro de aluminio,
15 para transformarlo en el compuesto de fórmula F.

Para eliminar el éter bencilico, o bien se disuelve el compuesto F en cloruro de metileno y se hace reaccionar con complejo BBr_3 -sulfuro de dimetilo, o bien se disuelve el compuesto F en metanol y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno junto con paladio sobre carbono, y se obtiene el compuesto de fórmula G.

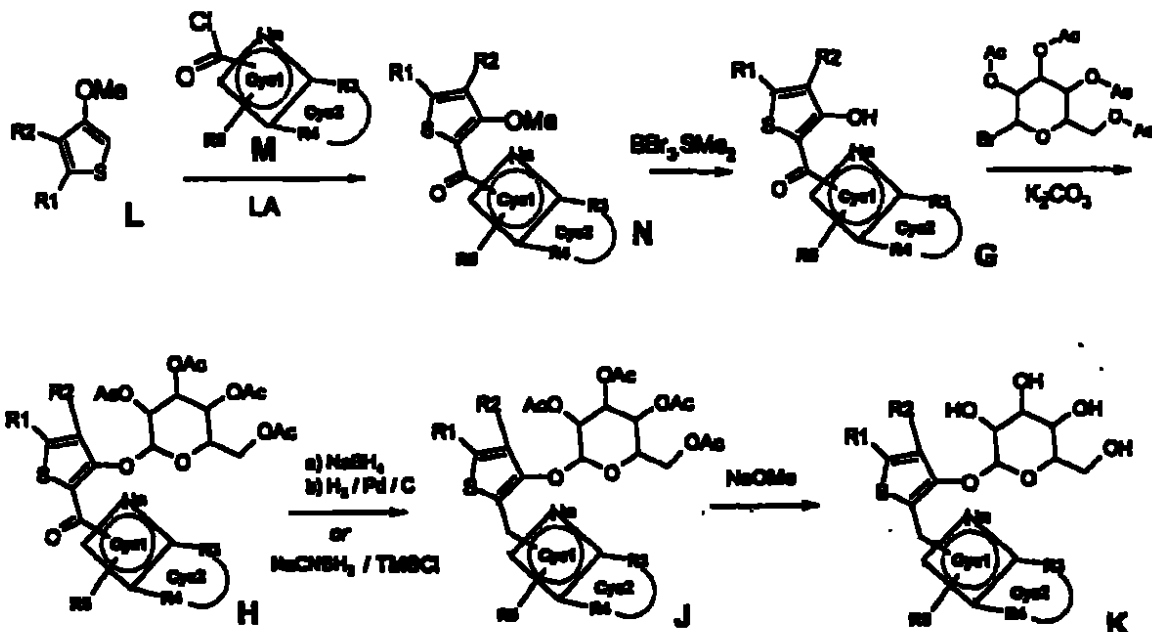
20 Con acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-bromotetrahidropiran-3-ilo y carbonato potásico, en una mezcla de cloruro de metileno y agua, se transforma el compuesto G en el compuesto de fórmula H.

O bien se hace reaccionar primeramente el compuesto H con borohidruro de sodio en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano, y se transforma después, en
25 etanol, bajo una atmósfera de hidrógeno y en presencia de paladio sobre carbono, en el compuesto de fórmula J, o bien se disuelve el compuesto H en acetonitrilo y se transforma directamente en el compuesto de fórmula J con una mezcla de ciano-borohidruro de sodio y clorotrimetilsilano.

Se disuelve el compuesto J en metanol, y se hace reaccionar con metanolato
30 de sodio, dando como resultado el compuesto de fórmula K.

Utilizando este procedimiento se sintetizan los compuestos de los ejemplos 51 a 54.

Procedimiento B:



Se disuelve en cloruro de metileno el compuesto de fórmula L en la cual R1 y R2 tienen los significados antes descritos, y, mientras se enfría con hielo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula M, en la cual Cyc1, Cyc2, n, R3, R4, R5 tienen los significados antes descritos, para proporcionar el compuesto de fórmula N.

Se disuelve en cloruro de metileno el compuesto N y se hace reaccionar con complejo BBr₃-sulfuro de dimetilo, y se obtiene de este modo el compuesto de fórmula G.

Con acetato de 4,5-diacetoxi-8-acetoximetil-2-bromotetrahidropirán-3-ilo y carbonato potásico, en una mezcla de cloruro de metileno y agua, se transforma el compuesto G en el compuesto de fórmula H.

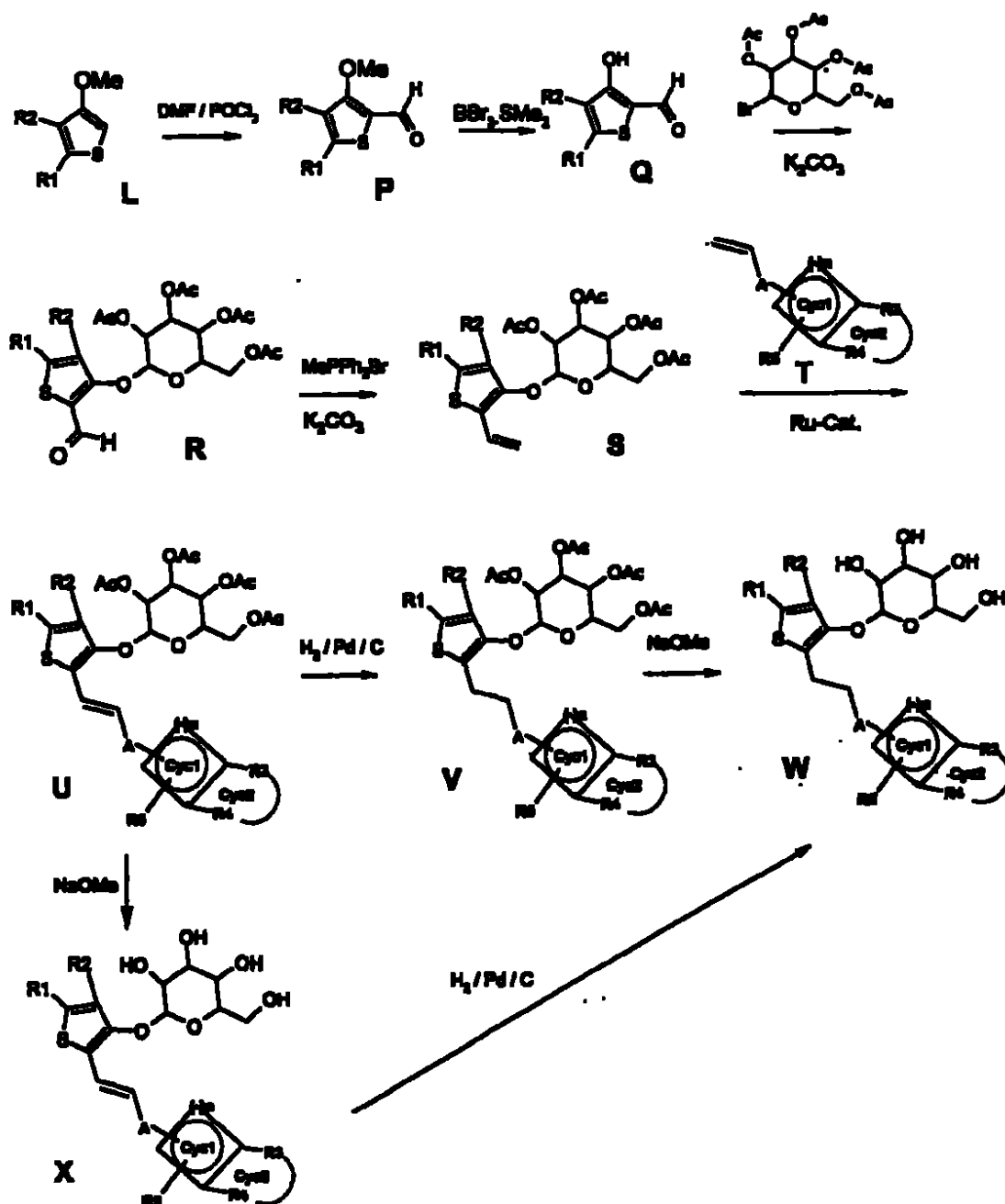
O bien se hace reaccionar primeramente el compuesto H con borohidruro de sodio en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano, y se transforma después, en etanol, bajo una atmósfera de hidrógeno y en presencia de paladio sobre carbono, en el compuesto de fórmula J, o bien se disuelve el compuesto H en acetonitrilo y se transforma directamente en el compuesto de fórmula J con una mezcla de ciano-borohidruro de sodio y clorotrimetilsilano.

Se disuelve el compuesto J en metanol, y se hace reaccionar con metanolato de sodio, dando como resultado el compuesto de fórmula K.

Utilizando este procedimiento se sintetizan los compuestos de los ejemplos

7 a 34.

Procedimiento C:



5

Se disuelve en DMF el compuesto de fórmula L en la cual R1 y R2 tienen los significados antes descritos, y se añade cloruro de fosforilo, lo cual da como resultado

un compuesto de fórmula P.

Se disuelve en cloruro de metileno el compuesto P y se hace reaccionar con complejo BBr_3 -sulfuro de dimetilo, y se obtiene de este modo el compuesto de fórmula Q.

5 Con acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-bromotetrahidropiran-3-ilo y carbonato potásico, en una mezcla de cloruro de metileno y agua, se transforma el compuesto Q en el compuesto de fórmula R.

Se disuelve en dioxano el compuesto R; y con bromuro de metiltrifenilfosfonio y carbonato potásico se transforma en el compuesto de fórmula S.

10 En presencia del catalizador de rutenio dicloruro de triclohexilfosfina-[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilden][benciliden]rutenio(IV), en diclorometano, se transforma el compuesto S, con el compuesto de fórmula T en la cual A, Cyc1, Cyc2, n, R3, R4, R5 tienen los significados antes descritos, en el compuesto de fórmula U.

15 Se disuelve el compuesto U en metanol, y se hace reaccionar con metanolato de sodio, dando como resultado el compuesto de fórmula X.

De manera alternativa, se puede transformar el compuesto U, en metanol, bajo una atmósfera de hidrógeno y en presencia de paladio sobre carbono, en el compuesto de fórmula V.

20 Se disuelve el compuesto V en metanol, y se hace reaccionar con metanolato de sodio, dando como resultado el compuesto de fórmula W.

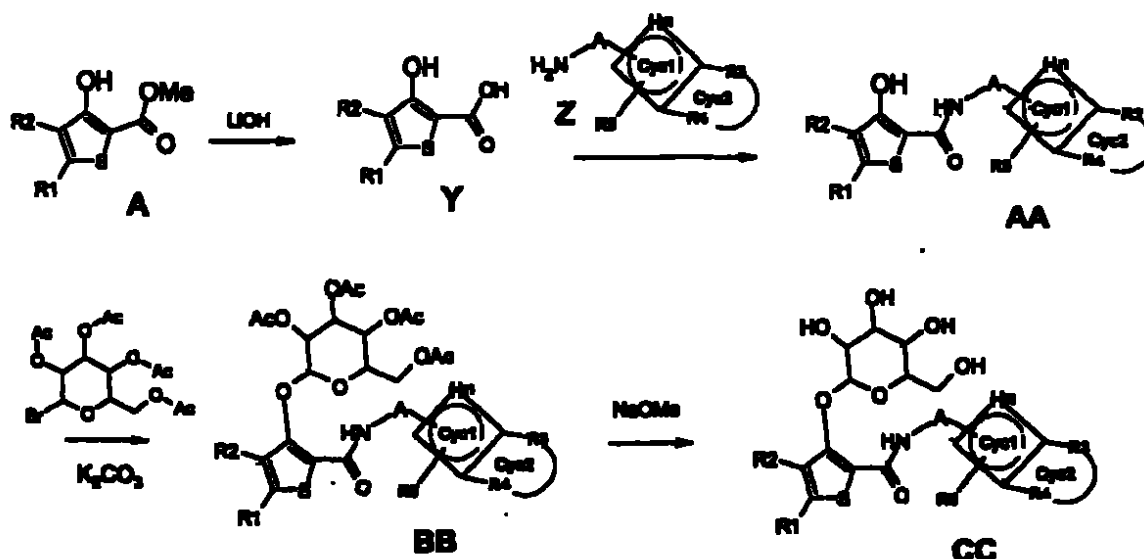
De manera alternativa, también se puede obtener W mediante hidrogenólisis de X. Esto se efectúa tratando X en metanol, en presencia de paladio sobre carbono, y bajo una atmósfera de hidrógeno.

25 Utilizando este procedimiento se sintetizan los compuestos de los ejemplos 36 a 50.

30

35

Procedimiento D:



Se disuelve en una mezcla de metanol, tetrahidrofurano y agua el compuesto de fórmula A en la cual R1 y R2 tienen los significados antes descritos, y mediante reacción con hidróxido de litio se transforma en el compuesto de fórmula Y.

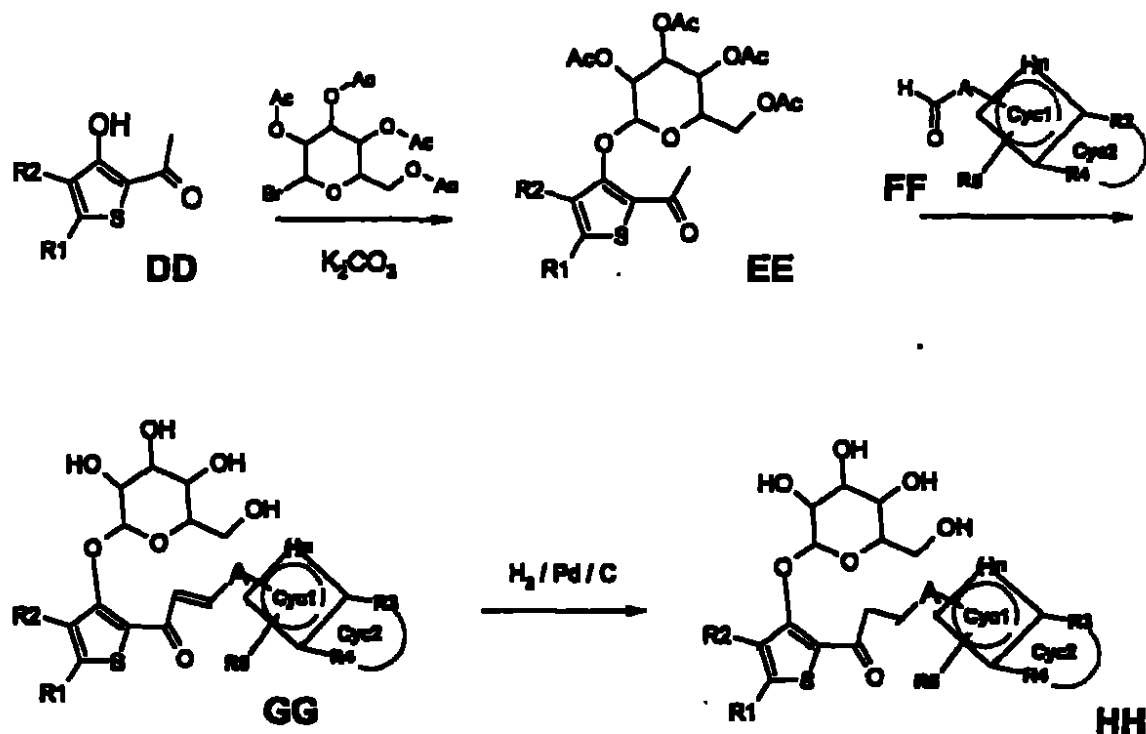
Se disuelve en tetrahidrofurano el compuesto Y junto con un compuesto de fórmula Z en la cual A, Cyc1, Cyc2, n, R3, R4, R5 tienen los significados antes escritos, y, mientras se enfría con hielo, y empleando anhídrido propanofosfónico u otro agente activante adecuado para formar uniones amida, se transforma el compuesto C en el compuesto de fórmula AA.

Con acetato de 4,5-diacetoxi-8-acetoximetil-2-bromotetrahidropiran-3-ilo y carbonato potásico, en una mezcla de cloruro de metileno y agua, se transforma el compuesto AA en el compuesto de fórmula BB.

Se disuelve el compuesto BB en metanol, y se hace reaccionar con metanolato de sodio, dando como resultado el compuesto de fórmula K.

Utilizando este procedimiento se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 55 a 58.

Procedimiento E:



Con acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-bromotetrahidropiran-3-ilo y
 5 carbonato potásico, en una mezcla de cloruro de metileno y agua, se transforma el
 compuesto DD en el compuesto de fórmula EE.

Se disuelve en metanol el compuesto EE, y se añade metanolato de sodio en
 metanol. Se añade un compuesto de fórmula FF en la cual A, Cyc1, Cyc2, n, R₃, R₄,
 R₅ tienen los significados antes descritos, y se obtiene un compuesto de fórmula GG.

10 En metanol, bajo una atmósfera de hidrógeno, y en presencia de paladio
 sobre carbono, se transforma el compuesto GG en el compuesto de fórmula HH.

Utilizando este procedimiento se sintetizaron los compuestos de los ejemplos
 1 a 6.

Se pueden preparar otros compuestos de fórmula I de manera análoga, o
 15 mediante procedimientos conocidos.

El compuesto o los compuestos de fórmula I pueden ser administrados
 también en combinación con ingredientes activos adicionales.

Ingredientes activos adicionales adecuados para productos de combinación
 son todos los antidiabéticos mencionados en el capítulo 12 de la Rote Liste 2001.

20 Pueden ser combinados con los compuestos de fórmula I de la invención en particular,

para lograr una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación de ingredientes activos puede tener lugar mediante la administración separada de los ingredientes activos a los pacientes, o bien en forma de productos en combinación, en los cuales están presentes, en una preparación farmacéutica, varios ingredientes
5 activos. La mayoría de los ingredientes activos enumerados a continuación están descritos en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o bien HMR 1984, insulinas de acción
10 rápida (véase el documento US 6,221,633), derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, e ingredientes activos hipoglucémicos, activos por vía oral.

Los ingredientes activos hipoglucémicos, activos por vía oral, incluyen preferentemente sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de
15 GLP-1, apertores del canal del calcio tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 98/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores para insulina, inhibidores de enzimas hepáticas implicados en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glicogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa,
20 compuestos que alteran el metabolismo lipídico, tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y de PXR, e ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de
25 fórmula I en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de
30 fórmula I en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de
fórmula I en combinación con un gamma-agonista de PPAR tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de
35 fórmula I en combinación con un alfa-agonista de PPAR tal como, por ejemplo, GW 9578, GW 7647.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un agonista mixto alfa/gamma de PPAR tal como, por ejemplo, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o los descritos en los documentos WO 00/64888, WO 00/84876, DE 10142734.4.

5 En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo, imipitapida,
10 BMS-201038, R-103757.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véase, por ejemplo, el documento US 6,245,744 o el documento US 6,221, 897), tal como, por ejemplo, HMR 1741.

15 En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de CETP tal como, por ejemplo, JTT-705.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un adsorbente polímero de ácidos biliares tal como, por ejemplo, colestiramina, colessevelam.

20 En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inductor de receptor de LDL (véase el documento US 6,324,512) tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1588.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo, avasimibe.

25 En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC-14117.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de lipasa de lipoproteína tal como, por ejemplo, NO-1888.

30 En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de ATP-citrato-llasa tal como, por ejemplo, SB-204990.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de escualeno-sintetasa tal como, por
35 ejemplo, BMS-188494.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de

fórmula I en combinación con un antagonista de lipoproteína tal como, por ejemplo, CI-1027 o ácido nicotínico.

En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo, orlistat.

5 En una realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con insulina.

En una realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibencamida, glipizida o glimepirida.

10 En una realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

En otra realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida.

15 En una realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con una tiazolidindiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi)-fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

20 En una realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa tal como, por ejemplo, miglitol o acarboea.

25 En una realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un ingrediente activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibencamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

30 En una realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarboea, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

35 En una realización adicional, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con moduladores de CART (véase el artículo "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice", Asakawa, A. y otros, Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo .{4-[(4-amino-quinazolin-2-ilamino)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido naftalen-1-sulfónico; hidrocloreuro (OGP 71683A)),

agonistas de MC4 (por ejemplo [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea; hidrocloreto (SB-334867-A)), agonistas H3 (sal de ácido oxálico con 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina), agonistas de urocortina, agonistas $\beta 3$ (por ejemplo 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol; hidrocloreto (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo sal de ácido trifluoroacético con ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclohexil-etil)-tiazol-2-il-carbamoyl]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (documento WO 99/15525));

15 Inhibidores de la reabsorción de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (véase por ejemplo el documento WO 00/71549), antagonistas de 5HT, por ejemplo sal de ácido oxálico con 1-(3-etil-benzofuran-7-il)piperazina (véase el documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo hormona humana del crecimiento), compuestos liberadores de hormona del crecimiento (éster t-butílico de ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etil-carbamoyl)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (véase el documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884), moduladores de proteína 2 o 3 desacopladores, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a

25 potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (véase por ejemplo el documento WO 00/40589), moduladores de PPAR (por ejemplo en el documento WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

30 En una realización de la invención, el otro ingrediente activo es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier, Gomez-Ambroal, Javier, Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

En una realización, el otro ingrediente activo es dexamfetamina o anfetamina.

35 En una realización, el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

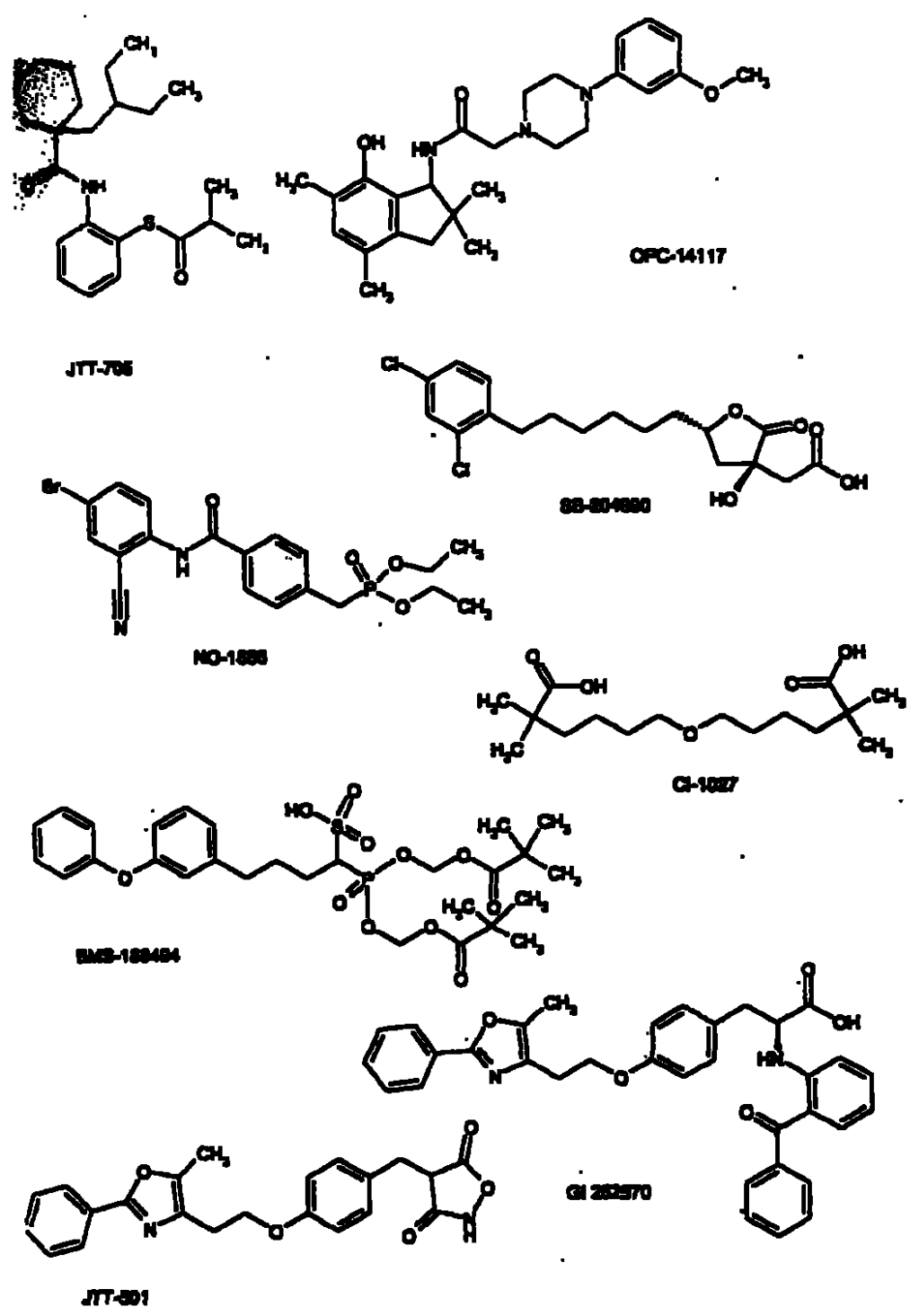
En una realización adicional, el otro ingrediente activo es sibutramina.

En una realización, el otro ingrediente activo es orlistat.

En una realización, el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.

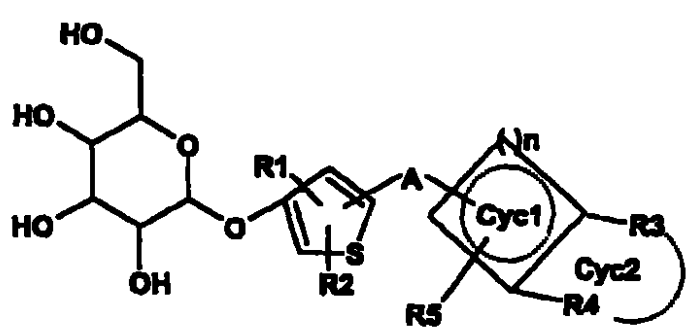
En una realización, se administran los compuestos de fórmula I en
5 combinación con materiales de fibra dietaria, preferentemente materiales de fibra
dietaria insolubles (véase, por ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft, H.J. y otros, Carob
pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY
(2001 Sep-Oct), 18(5), 230-8). Caromax es un producto que contiene carob, de
Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926
10 Frankfurt/Main)). La combinación con Caromax® es posible en una preparación o
mediante la administración separada de compuestos de fórmula I y Caromax®.
Además, se puede administrar Caromax® en forma de productos alimenticios, por
ejemplo en productos de panadería o barras de muesli.

Resulta evidente que cualquier combinación de los compuestos de la
15 invención con uno o más de los compuestos antes mencionados, y opcionalmente otra
u otras más sustancias farmacológicamente activas, se considera incluido dentro de la
protección conferida por la presente invención.



Los ejemplos que se detallan a continuación sirven para ilustrar la invención, aunque sin limitarla.

Tabla 1: Compuestos de fórmula I



Ej.	R1, R2	A (unión en posición 2 de fenilo)	Cyc1	R3, R4, R5	MS*
1	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
2	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-O-(CH ₃) ₂ -O-4, H	ok
3	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₃ -O-4, H	ok
4	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-CH=CH-O-4, H	ok
5	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	3-toleno	H, H, H	ok
6	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	2-toleno	H, H, H	ok
7	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
8	H, H	-CO-	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
9	H, H	-CH ₂ -	Ph	H, H, H	ok
10	H, H	-CH(OH)-	Ph	H, H, H	ok
11	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
12	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₃ , 4-O-CH ₃ , H	ok
13	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
14	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-F, H, H	ok
15	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-I, H, H	ok
16	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-NO ₂ , H, H	ok
17	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok
18	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-CH ₃ , H, H	ok
19	H, H	-CH ₂ -	Ph	2-CH ₃ , H, H	ok
20	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-C ₂ H ₅ , H, H	ok
21	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-CH ₃ , 4-O-CH ₃ , 5-CH ₃	ok
22	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CF ₃ -O-4, H	ok
23	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-C ₂ H ₅ , H, H	ok
24	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-C(CH ₃) ₃ , H, H	ok
25	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-OH, H, H	ok
26	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₂ -Ph, H, H	ok
27	H, H	-CH ₂ -	3-toleno	H, H, H	ok
28	H, H	-CH ₂ -	2-toleno	4-CH=CH-CH=CH-5, H	ok

29	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₃ , H, H	ok
30	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-CN, H, H	ok
31	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H, H	ok
32	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-S-CH ₃ , H, H	ok
33	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
34	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-OCF ₃ , H, H	ok
35	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-COOH, H, H	ok
36	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
37	H, H	-CH=CH-	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
38	H, H	-CH=CH-	Ph	4-F, H, H	ok
39	H, H	-CH=CH-	Ph	4-Cl, H, H	ok
40	H, H	-CH=CH-	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
41	H, H	-CH=CH-	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok
42	H, H	-CH=CH-	Ph	4-OH, H, H	ok
43	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-F, H, H	ok
44	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-Cl, H, H	ok
45	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
46	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok
47	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-OH, H, H	ok
48	H, H	-CH=CH-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
49	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
50	H, H	-CH=CH-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H	ok
51	5-CH(CH ₃) ₂ , H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
52	5-Ph, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
53	5-CH ₃ , H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
54	5-CF ₃ , H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
55	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	H, H, H	ok
56	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
57	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H	ok
58	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	4-O-CF ₃ , H, H	ok

* La indicación "MS es ok" significa que se ha registrado un espectro de masas o HPLC/MS, y que ha sido detectado en el mismo el pico molecular M+1 (MH⁺) y/o M+18 (MNH₄⁺) y/o M+23 (MNa⁺).

Los compuestos de fórmula I se distinguen por sus efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa; en particular, disminuyen el nivel sanguíneo de glucosa y son adecuados para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2. Por tanto, estos compuestos pueden ser empleados, solos o en combinación, con otros ingredientes

activos que disminuyan la glucosa (antidiabéticos).

Los compuestos de fórmula I son adecuados, además, para la prevención y el tratamiento de daños producidos por la diabetes, tales como, por ejemplo, nefropatía, retinopatía, neuropatía y síndrome X, obesidad, infarto de miocardio, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, trombosis, arteriosclerosis, inflamaciones, enfermedades inmunitarias, enfermedades autoinmunitarias tales como, por ejemplo, SIDA, asma, osteoporosis, cáncer, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y enfermedades infecciosas, con preferencia para el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2, y la prevención y tratamiento de los daños últimos de la diabetes, síndrome X y obesidad.

Se ensayó la actividad de los compuestos de la manera siguiente:

Preparación de vesículas de membrana del borde "en cepillo" del intestino delgado de conejos, ratas y cerdos.

La preparación de vesículas de membrana del borde "en cepillo" a partir de células intestinales del intestino delgado se llevó a cabo mediante el método denominado de precipitación con Mg^{2+} . Se separó por rascadura la mucosa del intestino delgado y se suspendió en 60 ml de tampón Tris/HCl (pH 7,1)/manitol 300 mM, EGTA 5 mM, enfriado con hielo. La dilución hasta 300 ml con agua destilada, enfriada con hielo, fue seguida de homogenización con un aparato Ultraturrax (eje 18, IKA Werk Staufen, RFA) a 75% de la potencia máxima durante 2 x 1 minutos, mientras se enfriaba con hielo. Después de añadir 3 ml de solución 1 M de $MgCl_2$ (concentración final 10 mM), se dejó reposar la solución a 0°C durante exactamente 15 minutos. La adición de Mg^{2+} hace que las membranas celulares se aglomeren y precipiten, excepto las membranas del borde en cepillo. Tras centrifugar a 3 000 x g (5 000 rpm, rotor SS-34) durante 15 minutos, se desecha el precipitado, y el sobrenadante, que contiene las membranas del borde en cepillo, se centrifugó a 28 700 x g (15 000 rpm, rotor SS-34) durante 30 minutos. Se desecha el sobrenadante, y se rehomoeneiza el precipitado en 60 ml de tampón Tris/HCl 12 mM (pH 7,1)/manitol 60 mM, EGTA 5 mM, empleando una homogeneizadora Potter Elvehjem (Braun, Melsungen, 900 rpm, 10 golpes). La adición de 0,1 ml de solución 1 M de $MgCl_2$ y la incubación a 0°C durante 15 minutos fue seguida de nueva centrifugación a 3 000 x g durante 15 minutos. Después se centrifugó nuevamente el sobrenadante a 46 000 x g (20 000 rpm, rotor SS-34) durante 30 minutos. Se tomó el precipitado en 30 ml de tampón Tris/HEPES 20 mM (pH 7,4)/manitol 280 mM, y se resuspendió homogéneamente

mediante 20 golpes en una homogeneizadora Pottar Elvehjem a 1 000 rpm. Después de centrifugar a 48 000 x g (20 000 rpm, rotor SS-34) durante 30 minutos, se tomó el precipitado en 0,5 a 2 ml de tampón Tris/HEPES (pH 7,4)/manitol 280 mM (concentración final 20 mg/ml), y se resuspendió utilizando una jeringa de tuberculina con una
5 aguja de calibre 27. Tras la preparación, se utilizaron directamente las vesículas para estudios de marcado o de transporte, o bien se conservaron a -196°C en nitrógeno líquido, en porciones de 4 mg.

Para preparar vesículas de membrana de borde en cepillo a partir de intestino delgado de rata se sacrificaron mediante dislocación cervical 6 a 10 ratas Wistar macho (criadas en Kastengrund, Aventis Pharma), se extirparon los intestinos delgados, y se enjuagaron con solución salina isotónica fría. Se cortaron los intestinos y se separó la mucosa por rascadura. El proceso para aislar las membranas de borde en cepillo se llevó a cabo de la manera antes descrita. Para eliminar fracciones citoesqueléticas, se trataron las membranas de borde en cepillo del intestino delgado
10 de rata con KSCN como ión caotrópico.
15

Para preparar membranas de borde en cepillo a partir de intestino delgado de conejo se sacrificaron conejos mediante inyección intravenosa de 0,5 ml de una solución acuosa de 2,5 mg de tetracaína HCl, 100 mg de m-butramida y 25 mg de yoduro de mebezonio. Se extirparon los intestinos delgados, se enjuagaron con
20 solución salina isotónica fría, se congelaron dentro de bolsas de plástico bajo nitrógeno a -80°C, y se conservaron durante 4 a 12 semanas. Para preparar las vesículas de membrana, se descongelaron a 30°C, en un baño de agua, los intestinos congelados, y después se separó la mucosa por rascadura. El proceso para proporcionar las vesículas de membrana se llevó a cabo de la manera antes descrita.

25 Para preparar vesículas de membrana de borde en cepillo a partir de intestino de cerdo, se enjuagaron con solución salina isotónica, enfriada con hielo, segmentos de yeyuno de un cerdo recientemente sacrificado, y se congelaron dentro de bolsas de plástico bajo nitrógeno a -80°C. La preparación de las vesículas de membrana se llevó a cabo de la manera antes descrita.

30

Preparación de vesículas de membrana de borde en cepillo a partir de la corteza renal del riñón de rata

Se prepararon vesículas de membrana de borde en cepillo a partir de la
35 corteza renal del riñón de rata según el método de Biber y otros. Se extirparon los riñones de 6 a 8 ratas (de 200 a 250 g), y se separó la corteza de cada riñón cortando

una capa de aproximadamente 1 mm de grueso. Se tomaron los riñones en 30 ml de tampón Tris/HCl 12 mM (pH 7,4)/manitol 300 mM, enfriado con hielo, y se homogenizaron con un eje Ultraturrax (nivel 180 V) durante 4 x 30 segundos, mientras se enfriaba con hielo. La adición de 42 ml de agua destilada enfriada con hielo fue seguida por la adición de 850 µl de una solución 1M de MgCl₂. La incubación a 0°C durante 15 minutos fue seguida por centrifugación a 4 500 rpm (rotor Sorvall SS-34) durante 15 minutos. Se desechó el precipitado, y se centrifugó el sobrenadante a 16 000 rpm durante 30 minutos. La resuspensión del precipitado en 60 ml de tampón Tris/HCl 6 mM (pH 7,4)/manitol 150 mM, EGTA 2,5 mM, mediante 10 golpes en una homogenizadora Potter-Elvehjem (900 rpm) y la adición de 720 µl de solución 1 mM de MgCl₂ fueron seguidas por la incubación a 0°C durante 15 minutos. El sobrenadante resultante después de la centrifugación a 4 500 rpm (rotor SS-34) durante 15 minutos fue centrifugado a 16 000 rpm durante 30 minutos. El sobrenadante fue homogenizado mediante 10 golpes en 60 ml de tampón Tris/HEPES 20 mM (pH 7,4)/manitol 280 mM, y después se centrifugó la suspensión resultante a 20 000 rpm durante 30 minutos. Se resuspendió el precipitado en 20 ml de tampón Tris/HCl 20 mM (pH 7,4)/manitol 280 mM utilizando una jeringa de tuberculina con una aguja de calibre 27, y se ajustó a una concentración de proteína de 20 mg/ml.

20 Medida de la absorción de glucosa por vesículas de membrana de borde en capillo

La absorción de glucosa marcada con [¹⁴C] por vesículas de membrana de borde en capillo fue medida por el método de filtración de membranas. Se añadieron 10 µl de la suspensión de vesículas de membrana de borde en capillo en tampón Tris/HEPES 10 mM (pH 7,4)/manitol 300 mM, a 30°C, a 90 µl de una solución de [¹⁴C]D-glucosa 10 µM y las concentraciones apropiadas de los inhibidores relevantes (5-200 µM) en tampón Tris/HEPES 10 mM (pH 7,4)/NaCl 100 mM/100 mM.

Después de incubar durante 15 segundos, se detuvo el proceso de transporte añadiendo 1 ml de solución de parada enfriada con hielo (tampón Tris/HEPES 10 mM (pH 7,4)/KCl 150 mM) e inmediatamente se filtró con succión la suspensión de vesículas a través de un filtro de membrana de nitrato de celulosa (0,45 µm, diámetro 25 mm, Schleicher & Schüll) bajo un vacío de 25 a 35 mbar. Se lavó el filtro con 5 ml de solución de parada enfriada con hielo. Cada medida fue llevada a cabo como determinación por duplicado o por triplicado. Para medir la absorción de sustratos marcados radiactivamente, se disolvió el filtro de membrana en 4 ml de una solución de centelleo adecuada (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt am Main), y

se determinó la radiactividad mediante medidas de centelleo en líquido. Los valores medidos fueron obtenidos como dpm (desintegraciones por minuto) tras haber calibrado el instrumento empleando muestras patrones y tras haber efectuado la corrección de cualquier quimioluminiscencia presente.

5 Se comparó la actividad de los ingredientes activos sobre la base de las concentraciones de inhibición CI₂₅ obtenidas en el ensayo de transporte en vesículas de membrana de borde en cepillo de la corteza renal de conejo, para sustancias seleccionadas (los valores absolutos pueden depender de la sustancia y del experimento).

10

	Ejemplo nº	CI ₂₅ [µM]
	5*	13,9
	6*	9,9
	7*	1,1
15	8*	1,4
	11*	1,3
	13*	3,5
	34*	1,0
	43*	2,2
20	44*	0,9
	45*	2,9
	47*	1,6
	50*	4,7
	54*	1,4
25	56*	2,8
	* forma β-D-glucó	

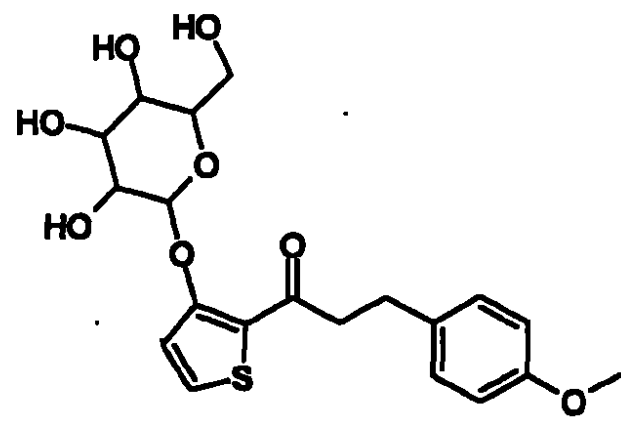
A continuación se describe con detalle la preparación de diversos ejemplos, y se obtuvieron de manera análoga los demás compuestos de fórmula I:

30

Parte experimental:

Ejemplo 1:

35

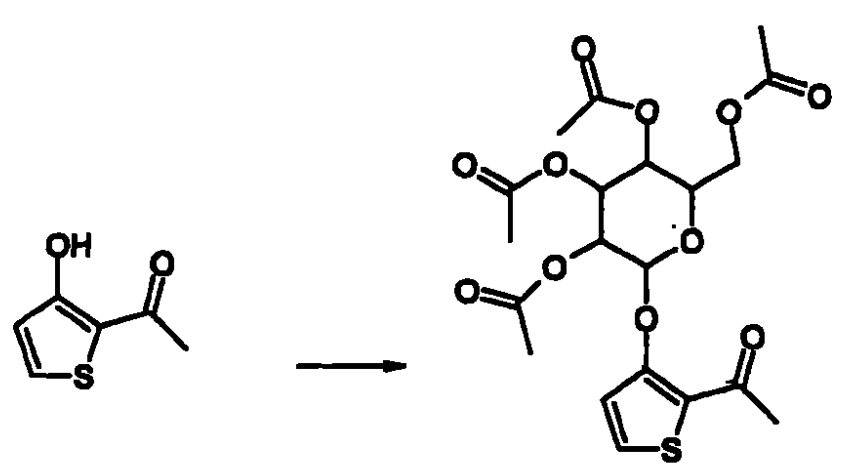


3-(4-Metoxi-fenil)-1-{3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tiofen-2-il}-propan-1-ona

10

20

25



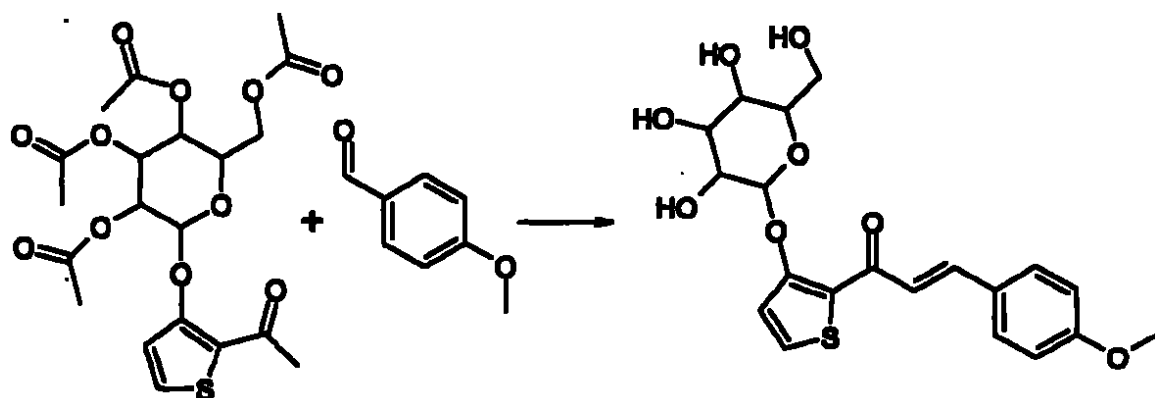
Acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-(2-acetil-tiofen-3-iloxi)-tetrahidro-piran-3-ilo

30

35

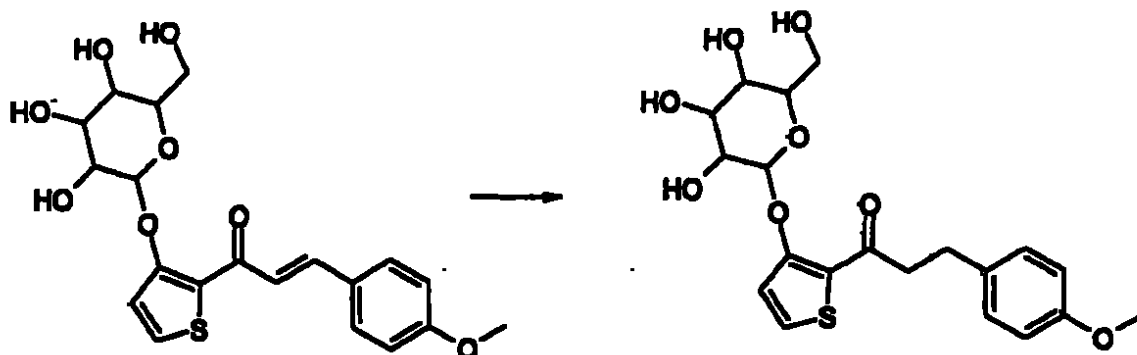
Se disuelven 2 g de 1-(3-hidroxi-tiofen-2-il)-etanona en 120 ml de diclorometano, y se agitan con 6,4 g de acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-bromotetrahidropirani, 1,4 g de cloruro de benciltributilamonio, 6,4 g de carbonato potásico, y 1,2 ml de agua, a 22°C y durante 20 horas. Se eliminan por filtración los componentes insolubles, se concentra el filtrado, y se purifica la mezcla de producto bruta mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo/n-heptano = 1:1). Se obtiene el producto, con peso molecular 472,5 (C₂₀H₂₄O₁₁S), MS (CI): 473 (M+H⁺).

-30-



b) 3-(4-Metoxi-fenil)-1-[3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tiofen-2-il]-propanona

- 5 Se disuelven 472 mg de acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-(2-acetil-tiofen-3-iloxi)-tetrahidro-piran-3-ilo en 20 ml de metanol, y se añaden 5 ml de solución 1N de NaOCH₃ en metanol. Se añaden a ello 410 mg de 4-metoxibenzaldehído, y se agita la mezcla a 22°C durante 20 horas. Se neutraliza la mezcla con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico metanólico diluido, y se purifica el residuo mediante
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 6:1). Se obtiene el producto, con peso molecular 422,5 (C₂₀H₂₂O₈S), MS (ESI): 423 (M+H⁺).

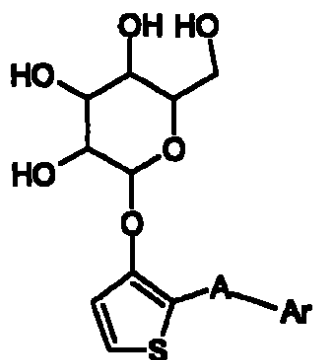


- 15 c) 3-(4-Metoxi-fenil)-1-[3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tiofen-2-il]-propan-1-ona

En un aparato de agitación por sacudidas se hidrogenan 100 mg de 3-(4-metoxi-fenil)-1-[3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tiofen-2-il]-propanona, disueltos en 10 ml de etanol, con aproximadamente 20 mg de paladio al 5% sobre carbón, bajo una presión ligeramente elevada (aproximadamente 4 horas, control por TLC). Se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado, y se purifica el residuo mediante filtración en columna (SiO_2 , diclorometano/metanol = 6:1). Se obtiene el producto, con peso molecular 424,5 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}$), MS (ESI): 447 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

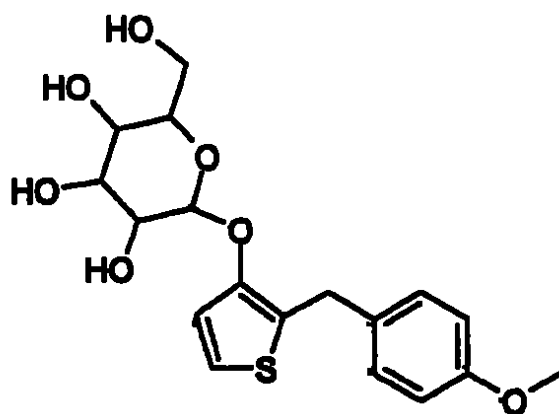
La α -D-acetobromoglucosa es utilizada como acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-bromotetrahidropiran-3-ilo en la secuencia sintética que se acaba de describir. El glicósido del Ejemplo 1 se obtuvo, así, en la forma β -D-glucó. Esto se aplica también a los ejemplos descritos a continuación. Sin embargo, si se usa α -D-acetobromo-galactosa, entonces se obtiene el glicósido en la forma β -D-galacto, si se usa α -D-acetobromo-alosa, entonces se obtiene el glicósido en la forma β -D-alo, o si se usa α -D-acetobromomanosa, entonces se obtiene el glicósido en la forma α -D-mano.

Las siguientes sustancias ilustrativas 2 a 6 son preparadas mediante la misma ruta sintética que se ha descrito antes en el Ejemplo 1:



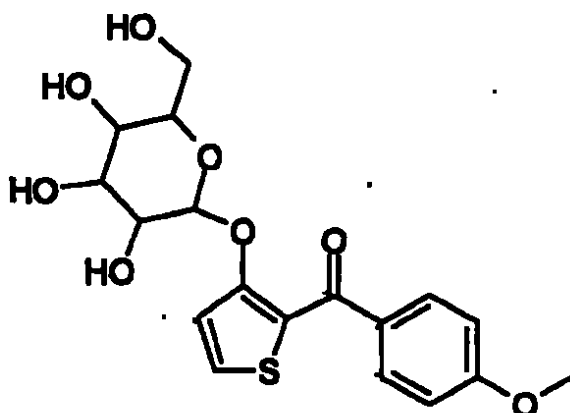
Ejemplo	A	Ar	MS ó LC/MS
2			K
3			OK
4			K
5			K
6			OK

Ejemplo 7:



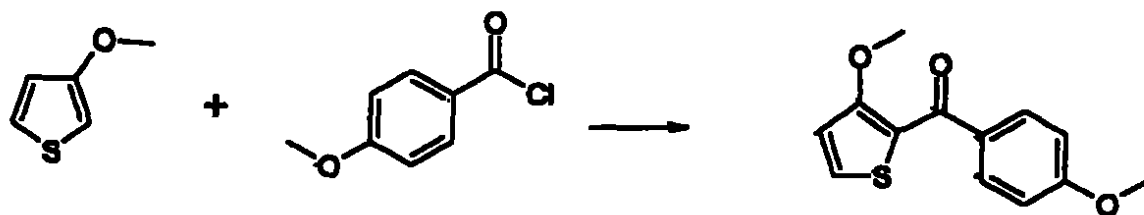
2-Hidroximetil-6-[2-(4-metoxi-bencil)-tiofen-3-iloxi]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Ejemplo 8:



(4-Metoxi-fenil)-[3-(3,4,5-trihidroxil-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tiofen-2-il]-metanona

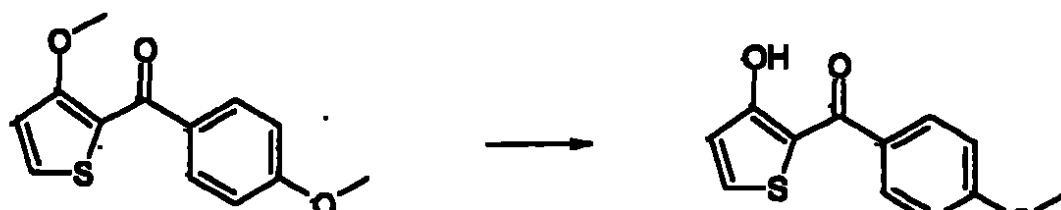
10



a) (4-Metoxi-fenil)-(3-metoxi-tiofen-2-il)-metanona

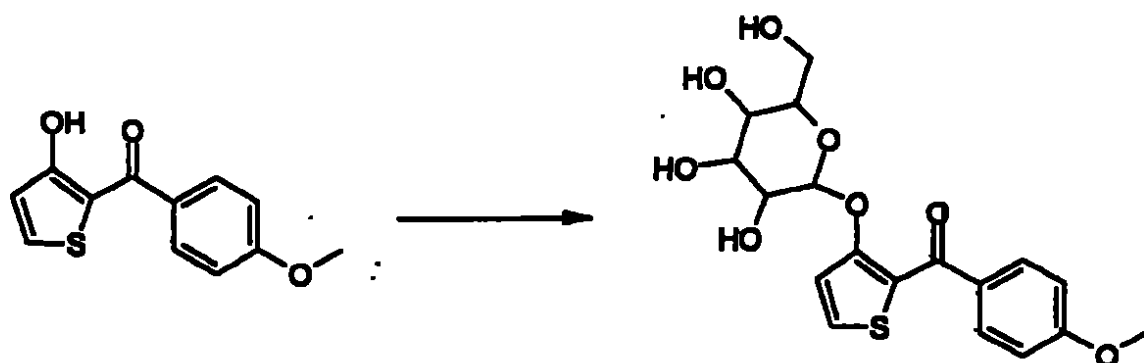
Se añaden 2,7 ml de tetracloruro de estaño a una solución de 2,3 g de 3-metoxi-tiofeno y 3,4 g de cloruro de 4-metoxibenzolilo en 50 ml de diclorometano, mientras se enfriaba con hielo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Para el aislamiento, se añaden 75 ml de ácido clorhídrico 2N, y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se lavan dos veces las fases orgánicas combinadas, cada vez con solución de carbonato sódico 2N y con agua, y después se elimina en vacío el disolvente y se purifica el producto bruto mediante filtración en columna (SiO_2 , acetato de etilo/n-heptano = 1:2). Se obtiene el producto, con peso molecular 248,3 ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$), MS (CI): 249 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20



b) 3-(Hidroxitiófen-2-il)-(4-metoxifenil)-metanona

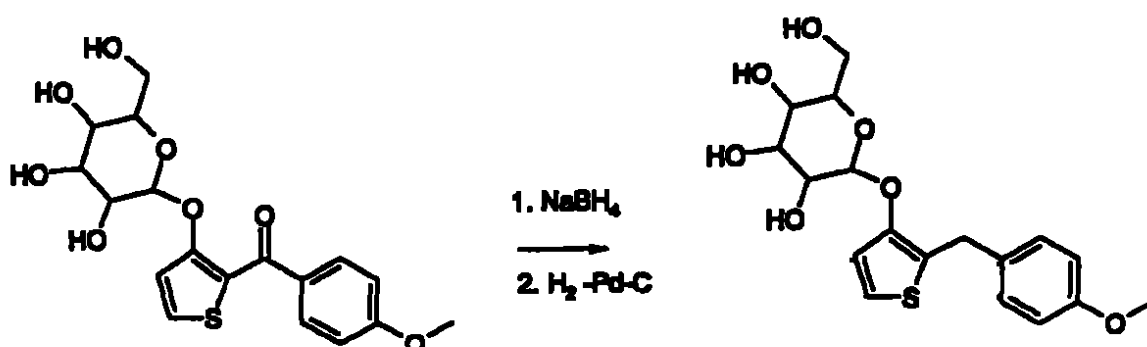
Se disuelven 993 mg de (4-metoxifenil)-(3-metoxitiófen-2-il)-metanona en 20 ml de diclorometano seco, y se añaden 7 ml de complejo de tribromuro de boro/sulfuro de dimetilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se ha completado la reacción (control mediante TLC). Después se vierte sobre agua y se extrae varias veces con diclorometano. Se seca la fase orgánica y se concentra, y se purifica el residuo mediante filtración en columna (SiO_2 , acetato de etilo/n-heptano = 1:4). Se obtiene el producto, con peso molecular 234,3 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$), MS (CI): 235 ($\text{M}+\text{H}^+$).



c) (4-Metoxifenil)-[3-(3,4,5-trihidroxil-6-hidroximetil-tetrahidropiran-2-iloxi)-tiófen-2-il]-metanona = Ejemplo 8

Se disuelven 2,8 g de 3-(hidroxitiófen-2-il)-(4-metoxifenil)-metanona en 350 ml de diclorometano, y se añaden 12,64 g de acetato de 3,4,5-triacetoxi-6-bromotetrahidropiran-2-ilmetilo, 15,4 g de carbonato potásico, 3,6 g de cloruro de benciltri-butilamonio, y finalmente 3 ml de agua. Se agita vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Una vez que se ha completado la reacción, y tras filtrar y concentrar, se filtra el residuo a través de SiO_2 , con acetato de etilo/heptano = 1:2. Se elimina el disolvente, se recoge el residuo en aproximadamente 300 ml de metanol y, tras añadir 35 ml de solución de NaOCH_3 1N en metanol, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se neutraliza con ácido clorhídrico metanólico al 7% (aproximadamente 35 ml), se añaden aproximadamente 100 ml de mezcla de fase móvil diclorometano/metanol/amoníaco concentrado = 30:5:0,1, y se agita durante 5 minutos. Después se concentra, se recoge el residuo en la misma mezcla de fase móvil, y se elimina de la solución la sal insoluble. La

cromatografía sobre gel de sílice da como resultado el producto con peso molecular 396,42 ($C_{18}H_{20}O_8S$), MS (ESI): 397 ($M+H^+$), 235 ($M+H^+-gluc$).

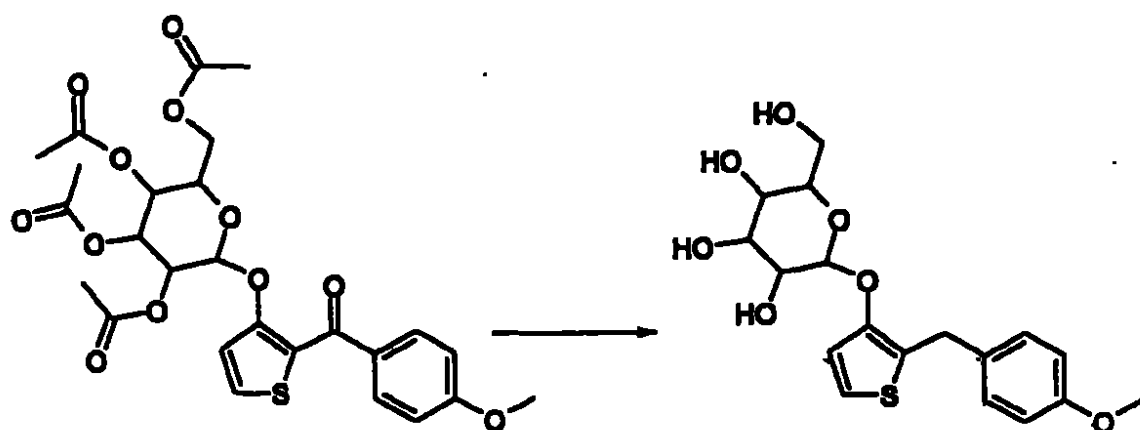


5 d) 2-Hidroxi-metil-6-[2-(4-metoxi-bencil)-tiofen-3-iloxi]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol =
Ejemplo 7

Se disuelven 4,1 g de (4-metoxi-fenil)-[3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetra-
hidro-piran-2-iloxi)-tiofen-2-il]-metanona en 200 ml de tetrahidrofurano + 20 ml de
10 metanol, y se añaden 500 mg de borohidruro de sodio. Una vez completada la
reacción (control por TLC, diclorometano/metanol/amoniaco concentrado 30:5.0,1;
aproximadamente 30-60 minutos), se añade agua y se extrae la mezcla tres veces con
acetato de etilo. Se secan sobre sulfato magnésico las fases orgánicas combinadas, y
se concentran. Se obtiene 2-[2-[hidroxi-(4-metoxi-fenil)-metil]-tiofen-3-iloxi]-6-
15 hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol como producto bruto, que es purificado por
filtración a través de gel de sílice.

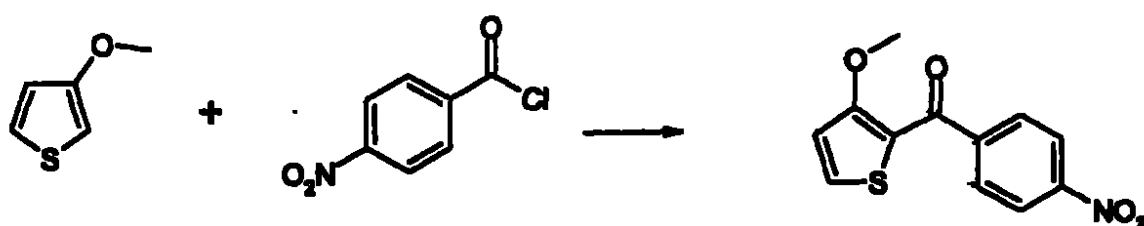
Se disuelve toda la cantidad en aproximadamente 800 ml de etanol seco, y en
un aparato de agitación por sacudidas se satura con argón la solución. Después se
añade como catalizador paladio sobre carbono, seco, y se hidrogena la mezcla
20 mientras se agita vigorosamente a $22^\circ C$ y presión atmosférica durante 6-7 horas. Una
vez completada la reacción, se filtra con succión la mezcla a través de un lecho
clarificador, y se elimina en vacío el disolvente. El residuo es purificado mediante
cromatografía en columna (SiO_2 , diclorometano/metanol = 9:1) (placas de TLC
reveladas con sulfúrico al 10%). Se obtiene el producto, con peso molecular 382,44
25 ($C_{18}H_{22}O_7S$), MS (ESI): 383 ($M+H^+$), 221 ($M+H^+-gluc$).

De manera alternativa, este compuesto puede ser preparado de la manera
siguiente:



Se disuelven 226 mg de acetato de 3,4,5-triacetoxi-6-[2-(4-metoxibencil)-
 tiófen-3-iloxi]-tetrahidropirán-2-il-metilo en 4 ml de acetonitrilo, y se enfría a 0°C en un
 baño de hielo. Se añaden 0,3 ml de trimetilcloroelano y 151 mg de cloroborohidruro
 5 de sodio, se retira el baño de hielo, y se agita la reacción durante 2 horas. Se diluye la
 mezcla de reacción con 30 ml de diclorometano, se filtra a través de Celite, y se lava la
 fase orgánica con 20 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y con 20 ml de
 solución de cloruro sódico. El residuo es purificado mediante cromatografía en
 columna (SiO_2 , acetato de etilo/n-heptano = 1:2). Se recoge el producto bruto en
 10 metanol, y se añade 1 ml de solución de metanoato de sodio (10 mg/ml en metanol).
 Se agita la solución a 22°C durante 18 horas y, tras haber añadido Amberlyst 15
 (forma H^+), se diluye con 10 ml de metanol y se filtra. Se lava el residuo con 20 ml de
 metanol, se concentra la fase orgánica, y se cromatografía sobre gel de sílica el
 residuo. Se obtienen 120 mg del producto, con peso molecular 382,44 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$).
 15 MS (ESI): 400 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Preparación de (3-metoxi-tiofen-2-il)-(4-nitro-fenil)-metanona:

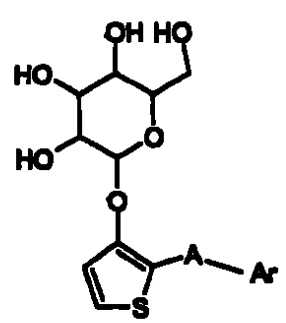


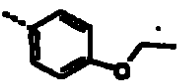
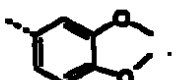
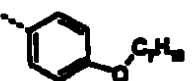
Se disuelven 0,5 ml de 3-metoxitiofeno en 50 ml de diclorometano. Se añaden
 20 968 mg de cloruro de 4-nitrobenzilo, y se enfría a 0°C la mezcla de reacción en un

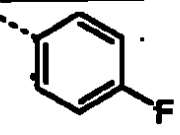
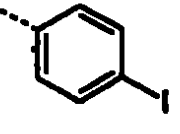
baño de hielo. Después se añaden 696 mg de tricloruro de aluminio, y se agita la reacción a 0°C durante 4 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre 100 ml de agua de hielo, se agita durante 15 minutos, y se añaden 100 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con 50 ml de solución 0,5 molar de hidróxido sódico y con 50 ml de solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra. Después se purifica mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo/n-heptano) la mezcla resultante. Se obtiene el producto, con peso molecular 263,27 (C₁₂H₉NO₄S), MS (CI): 264,25 (M+H⁺).

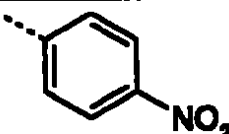
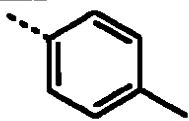
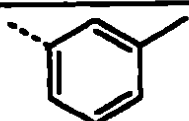
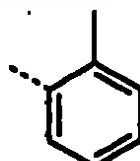
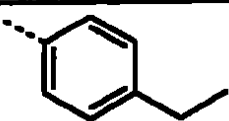
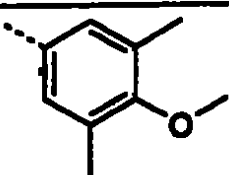
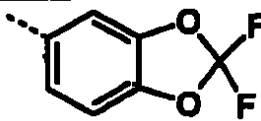
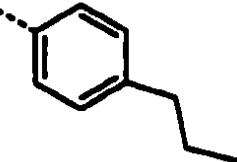
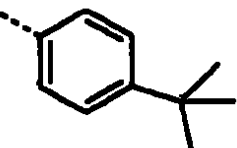
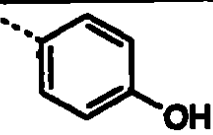
Después se transforma (3-metoxi-tiofen-2-il)-(4-nitro-fenil)-metanona, de la manera que se ha descrito a modo de ejemplo en el Ejemplo 7, en la sustancia ilustrativa 16.

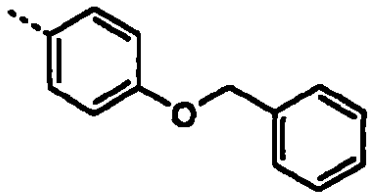
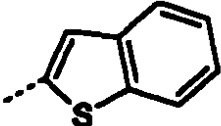
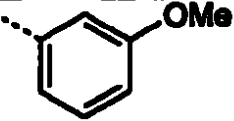
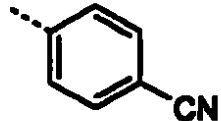
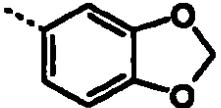
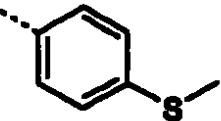
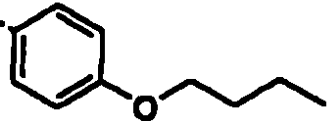
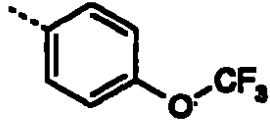
Las siguientes sustancias ilustrativas 9 a 34 son preparadas mediante la misma ruta sintética:



Ejemplo	A	Ar	MS ó LC/MS
9	CH ₂		K
10	CHOH		OK
11	CH ₂		K
12	CH ₂		OK
13	CH ₂		OK

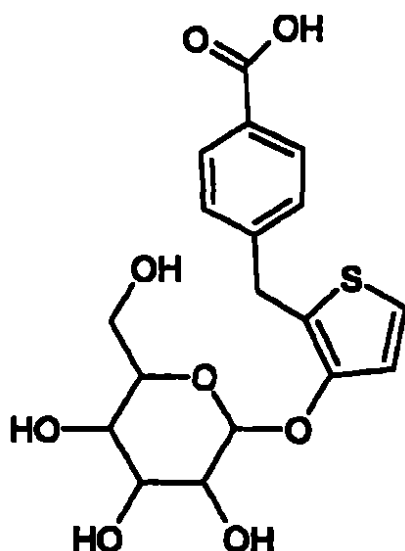
Ejemplo	A	Ar	MS ó LC/MS
14	CH ₂		OK
15	CH ₂		OK

16	CH ₂		OK
17	CH ₂		OK
16	CH ₂		OK
19	CH ₂		OK
20	CH ₂		OK
21	CH ₂		OK
22	CH ₂		OK
23	CH ₂		OK
24	CH ₂		OK
25	CH ₂		OK

26	CH ₂		OK
27	CH ₂		OK
28	CH ₂		OK
29	CH ₂		OK
30	CH ₂		OK
31	CH ₂		OK
32	CH ₂		OK
33	CH ₂		OK
34	CH ₂		OK

* La indicación "MS/LCMS es OK" significa que se ha obtenido el pico molecular del compuesto indicado, como M+1 (MH⁺) y/o como M+18 (MNH₄⁺) y/o M+23 (MNa⁺).

Ejemplo 35:



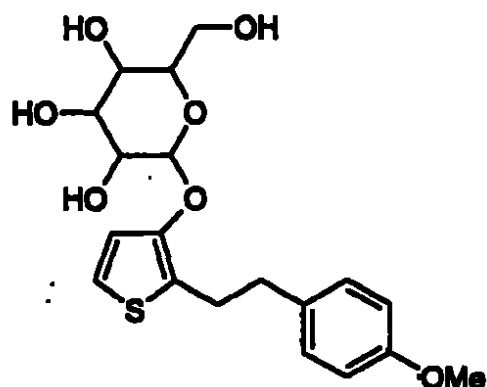
Acido 4-[3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tiofen-2-ilmetil]-benzoico

8

Se disuelven 46 mg de 4-[3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tiofen-2-ilmetil]-benzonitrilo en una mezcla de 5 ml de metanol y 2 ml de solución de hidróxido potásico al 25%, y se calientan a 70°C durante 3 horas. Se diluye la solución con 10 ml de agua, y se neutraliza con HCl 2N. Se liofiliza la solución resultante. El producto crudo es purificado después mediante cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano/metanol/ácido acético/agua = 8:2:0,1:0,1). Se obtienen 45 mg del producto con peso molecular 396,42 (C₁₈H₂₀O₈S), MS (ESI): 414,45 (M+NH₄⁺).

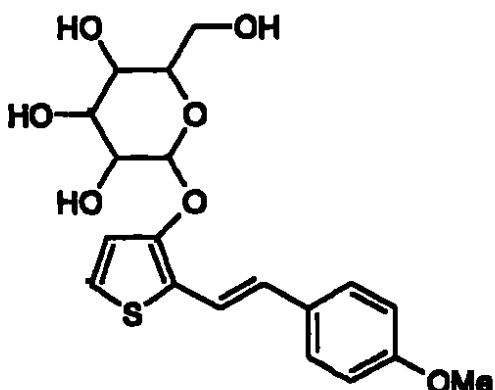
15

Ejemplo 36:

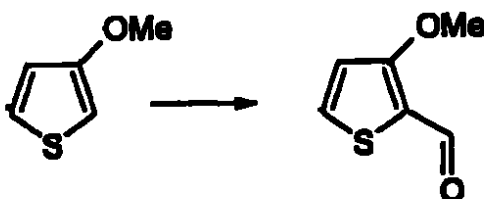


2-Hidroximetil-6-[2-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofen-3-iloxi]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Ejemplo 37:



2-Hidroximetil-6-[2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-tiofen-3-iloxi]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol



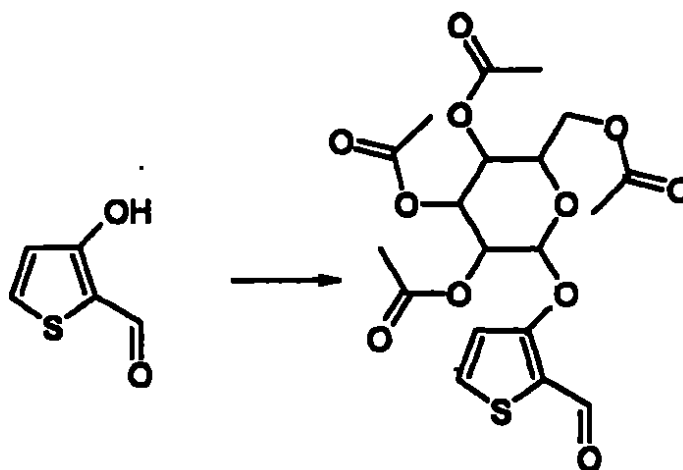
a) 3-Metoxi-tiofen-2-carbaldehído

Se disuelven 1,03 ml de 3-metoxitiofeno en 2,3 ml de dimetilformamida. Mientras se enfría en hielo, se añaden 1,06 ml de cloruro de fosforilo. Al cabo de una hora se vierte la solución de reacción sobre hielo, y se neutraliza la solución con solución 5 molar de hidróxido sódico. Se extrae tres veces la fase acuosa, cada vez con 25 ml de dietiléter, después se lavan las fases orgánicas combinadas con 50 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico, y se concentran. Se obtienen 840 mg del producto, con masa molecular 142,18 (C₆H₇O₂S). MS (ESI): 143,0 (M+H⁺).



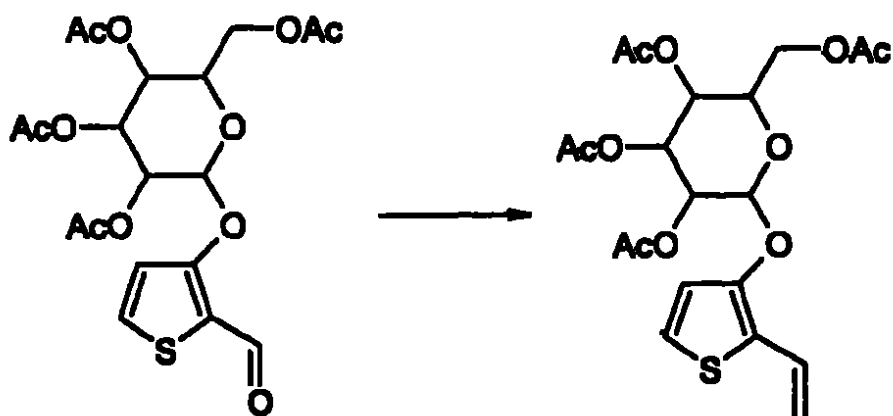
b) 3-Hidroxi-tiofen-2-carbaldehído

Se disuelven 200 mg de 3-metoxi-tiofen-2-carbaldehído en 5 ml de diclorometano. Se disuelven 880 mg de complejo de tribromuro de boro-sulfuro de dimetilo en 5 ml de diclorometano, y se añaden a la solución de reacción. Se agita la solución durante 18 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre 30 ml de agua, y se extrae la mezcla cuatro veces, cada vez con 20 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con 30 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, y se concentran. Se obtienen 140 mg de 3-hidroxi-tiofen-2-carbaldehído, con peso molecular 128,15 ($C_5H_4O_2S$). MS (ESI): 129,0 ($M+H^+$).



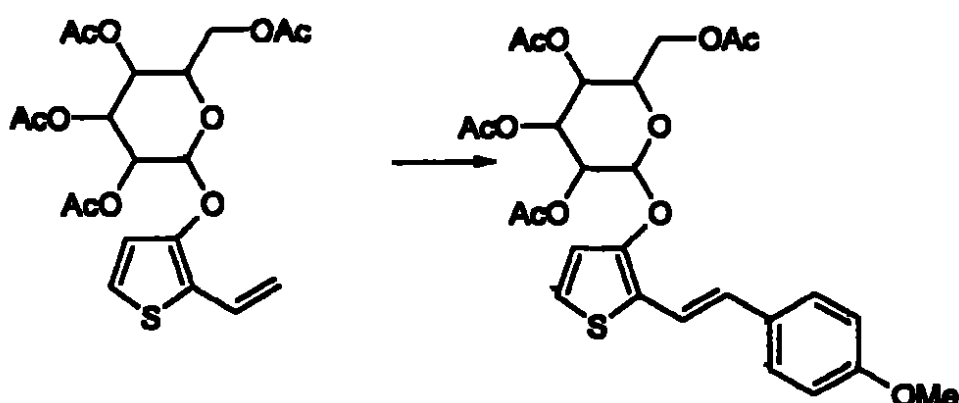
c) Acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-(2-formil-tiofen-3-ilo)-tetrahidropiran-3-ilo

En 850 ml de diclorometano se disuelven 3,81 g de 3-hidroxi-tiofen-2-carbaldehído, 30,5 g de acetato de (4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-[5-isopropil-2-(4-metoxi-benzoil)-tiofen-3-ilo]-tetrahidropiran-3-ilo), 37,0 g de carbonato potásico y 9,2 g de cloruro de benciltributilamonio. Se añaden 7,5 ml de agua, y se agita la mezcla de reacción durante 80 horas. Se extrae la solución con agua y con solución saturada de cloruro sódico, y se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se evapora. Se añaden a la espuma parduzca resultante 60 ml de etanol:agua (9:1), y se separa filtrando con succión el fino precipitado resultante. Se obtiene el producto con peso molecular 458,44 ($C_{19}H_{22}O_{11}S$). MS (ESI): 476 ($M+NH_4^+$).



d) Acetato de 3,4,5-triacetoxi-6-(2-vinil-tiofen-3-iloxi)-tetrahidropiran-2-ilmetilo

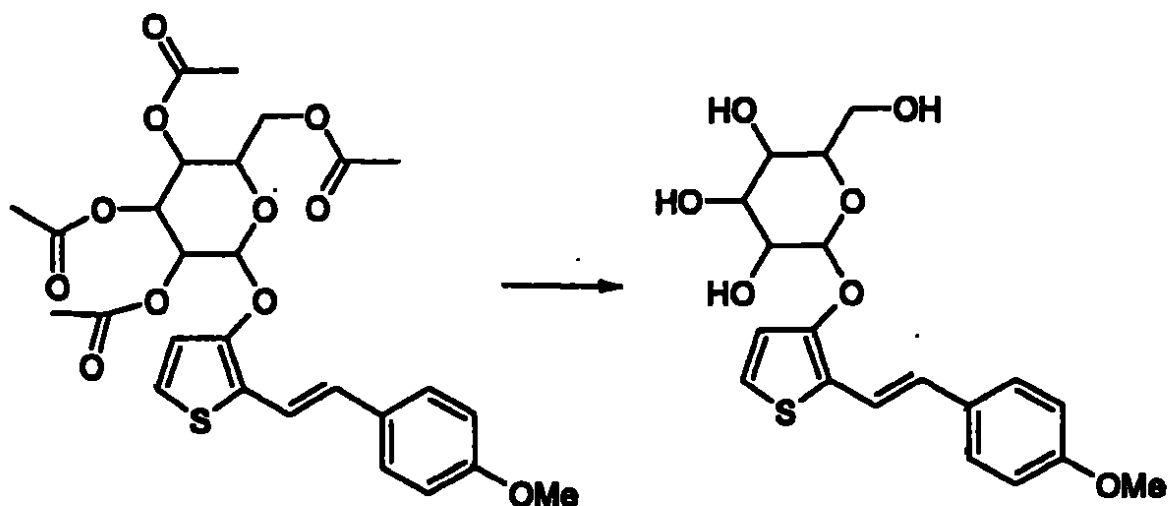
Se disuelven 3,30 g de acetato de 3,4,5-triacetoxi-6-(2-formil-tiofen-3-iloxi)-tetrahidropiran-2-ilmetilo en 60 ml de dioxano. Se añaden 6,43 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio, 5,37 g de carbonato potásico y 0,25 ml de agua, y se hace refluir la solución durante 4 horas. Se concentra la solución y se purifica mediante filtración en columna. Se obtienen 2,89 g del producto, con peso molecular 456,47 ($C_{20}H_{24}O_{10}S$), MS (ESI): 479,10 ($M+Na^+$); 474,10 ($M+NH_4^+$).



e) Acetato de 3,4,5-triacetoxi-6-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-tiofen-3-iloxi}-tetrahidropiran-2-ilmetilo

Se disuelven 148 mg de acetato de 3,4,5-triacetoxi-6-(2-vinil-tiofen-3-iloxi)-tetrahidropiran-2-ilmetilo en 2 ml de diclorometano, bajo argón. Se añade dicloruro de triciclohexilfosfina-[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][benciliden]-rutenio(IV) (23 mg, disueltos en 2 ml de diclorometano), y se calienta la solución a

reflujo durante 8 horas. Se concentra la solución de reacción, y se purifica mediante cromatografía en columna (SiO_2 , heptano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 132 mg del producto, con peso molecular 562,60 ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{11}\text{S}$), MS (ESI): 575,20 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



5

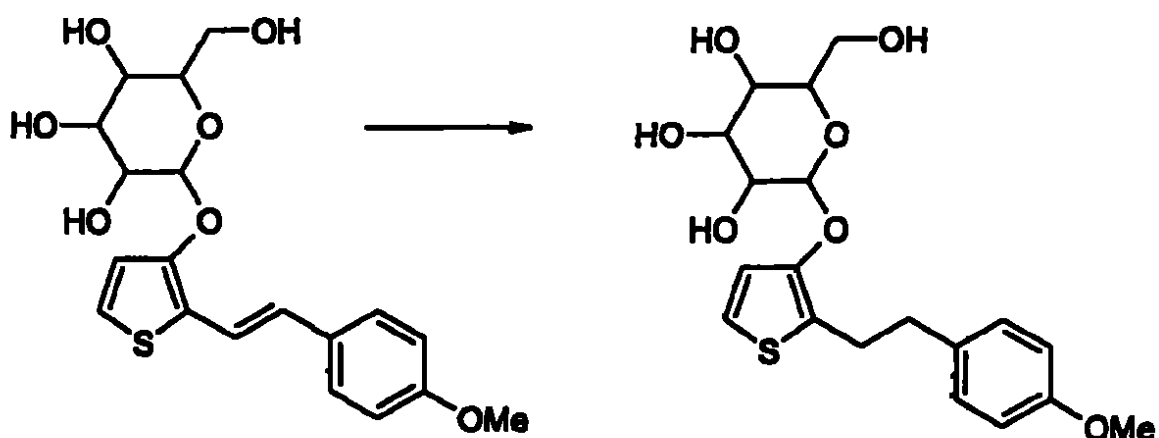
f) 2-Hidroxi-6-(2-(2-(4-metoxi-fenil)-vinil)-tiofen-3-iloxi)-tetrahidropiran-3,4,5-triol =
= Ejemplo 37

10

Se suspenden 150 mg de acetato de 3,4,5-triacetoxi-6-(2-(2-(4-metoxi-fenil)-vinil)-tiofen-3-iloxi)-tetrahidropiran-2-ilmetilo en 10 ml de metanol seco. Se añaden 1,0 ml de solución metanólica de NaOMe (10 mg/ml). Se agita la solución a 22°C durante 18 horas. Se añade Amberlyst 15 (forma H^+), se diluye la solución con 10 ml de MeOH, y se filtra, y se lava el residuo con 20 ml de metanol. Se concentra la fase orgánica, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice. Se

15

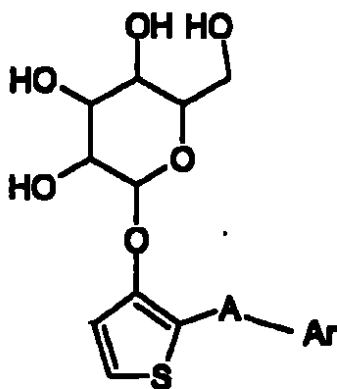
obtienen 100 mg del producto, con peso molecular 394,45 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$), MS (ESI): 417 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 412 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).



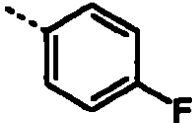
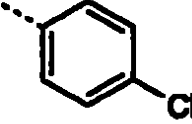
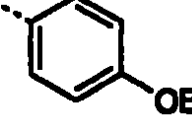
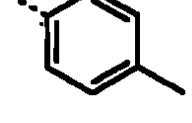
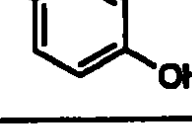
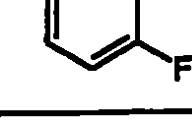
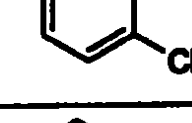
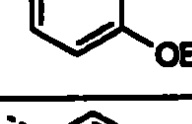
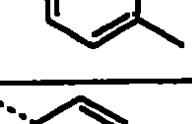
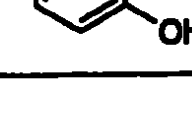
g) 2-Hidroximetil-6-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tiofen-3-iloxi}-tetrahidropiran-3,4,5-triol =
= Ejemplo 38

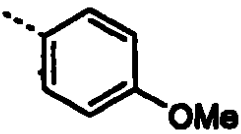
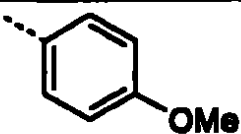
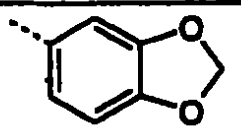
- 5 Se disuelven 50 mg de 2-hidroximetil-6-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-tiofen-3-iloxi}-tetrahidropiran-3,4,5-triol en 10 ml de metanol. Se añaden 20 mg de paladio sobre carbón activado, y se agita la solución bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Se separa por filtración el catalizador, y se lava con 60 ml de metanol, y se concentra la fase orgánica. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo). Se obtienen 18 mg del producto, con peso molecular 398,46 ($C_{19}H_{24}O_7S$), MS (ESI): 419,05 ($M+Na^+$); 414,10 ($M+NH_4^+$).
- 10

Las siguientes sustancias ilustrativas 38 a 50 son preparadas mediante la misma ruta sintética:



-47-

Ejemplo	A	Ar	MS ó LC/MS
38	-CH=CH-		OK
39	-CH=CH-		OK
40	-CH=CH-		OK
41	-CH=CH-		OK
42	-CH=CH-		OK
43	-CH2-CH2-		OK
44	-CH2-CH2-		OK
45	-CH2-CH2-		OK
46	-CH2-CH2-		OK
47	-CH2-CH2-		OK

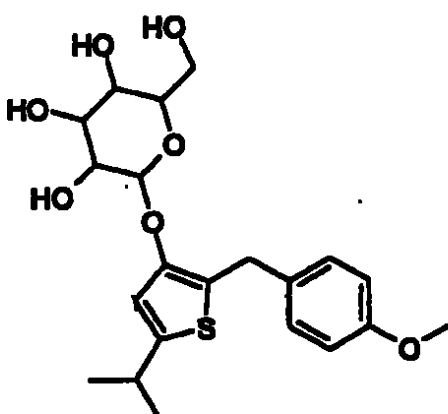
48	-CH=CH-CH ₂ -		OK
49	-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -		OK
50	-CH=CH-CH ₂ -		OK

* La indicación "MS/LCMS es OK" significa que se ha obtenido el pico molecular del compuesto indicado, como M+1 (MH⁺) y/o como M+18 (MNH₄⁺) y/o M+23 (MNa⁺).

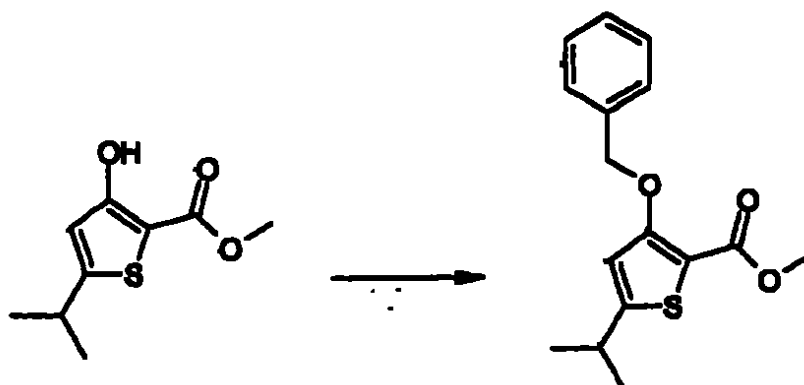
5

Ejemplo 51:

10

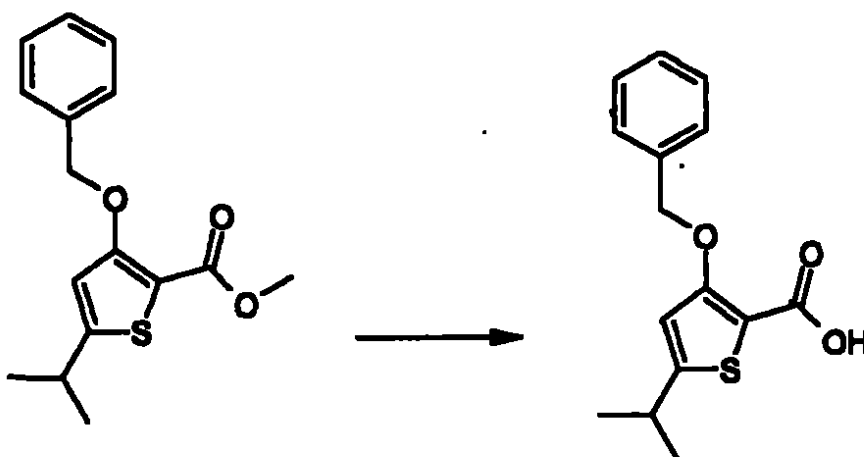


2-Hidroxdimetil-6-[5-isopropil-2-(4-metoxi-bencil)-tiofen-3-iloxi]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol



a) 3-Benciloxi-5-isopropil-tiofen-2-carboxilato de metilo

En 25 ml de dimetilformamida (DMF) se disuelven 1,16 g de 3-hidroxil-5-isopropil-tiofen-2-carboxilato de metilo, que habían sido sintetizados por un procedimiento conocido en la bibliografía [H. Flesselmann, F. Thoma, Chem. Ber. 1956, 89, 1907], y se añaden 2,83 g de carbonato de cesio y 1,72 ml de bromuro de bencilo. Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 72 horas. Después se añaden 10 ml de metanol y, al cabo de 30 minutos, se añaden 100 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y 50 ml de agua. Se extrae la mezcla tres veces, cada vez con 70 ml de dietiléter. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, y se concentran. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo/n-heptano = 1:4). Se obtiene el producto, con peso molecular 290,4 (C₁₆H₁₈O₃S), MS (ESI): 291 (M+H⁺).

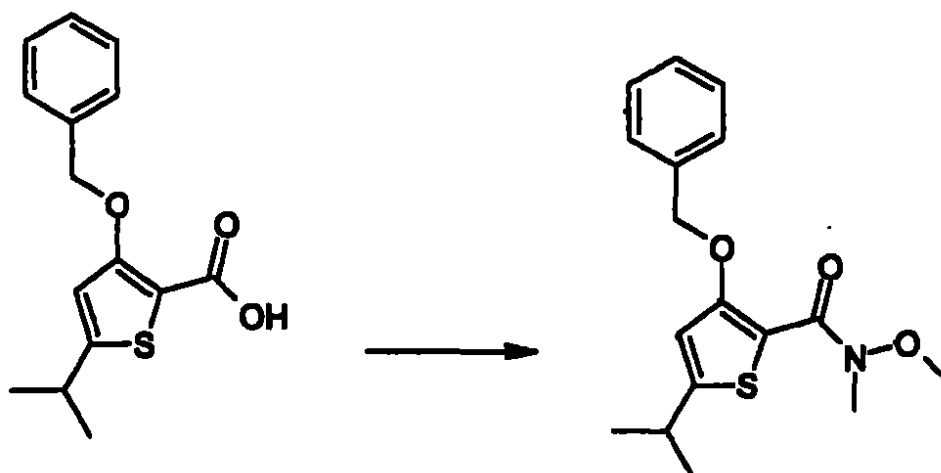


b) Acido 3-benciloxi-5-isopropil-tiofen-2-carboxílico

15

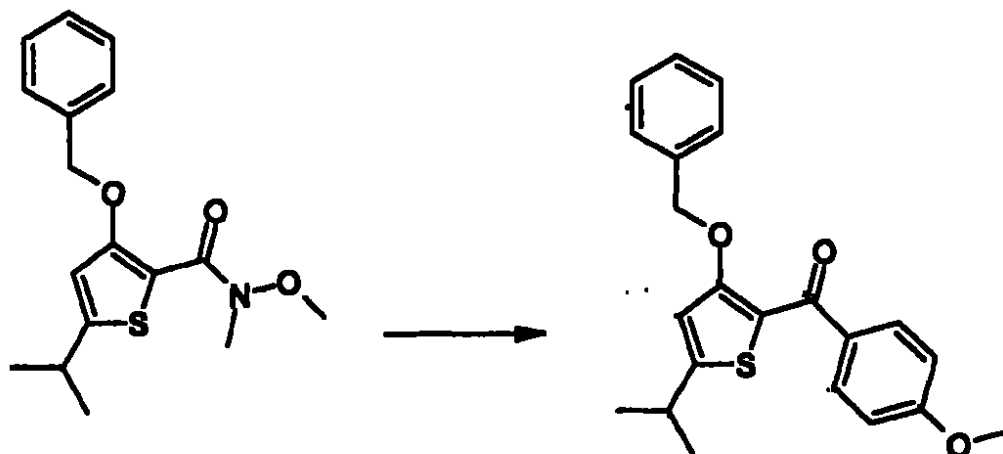
Se disuelven 1,16 g de 3-benciloxi-5-isopropil-tiofen-2-carboxilato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) y 10 ml de metanol, y se añade una solución de 1,7 g de hidróxido de litio en 10 ml de agua. Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 72 horas. Se eliminan metanol y THF por evaporación en un evaporador rotatorio. Mientras se enfría con hielo, se ajusta la mezcla de reacción a pH = 4 con ácido clorhídrico 2 molar, y se extrae dos veces, cada vez con 50 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, y se concentran. Se obtiene el producto, con peso molecular 276,4 (C₁₅H₁₈O₃S), MS (ESI): 294 (M+Na⁺).

25



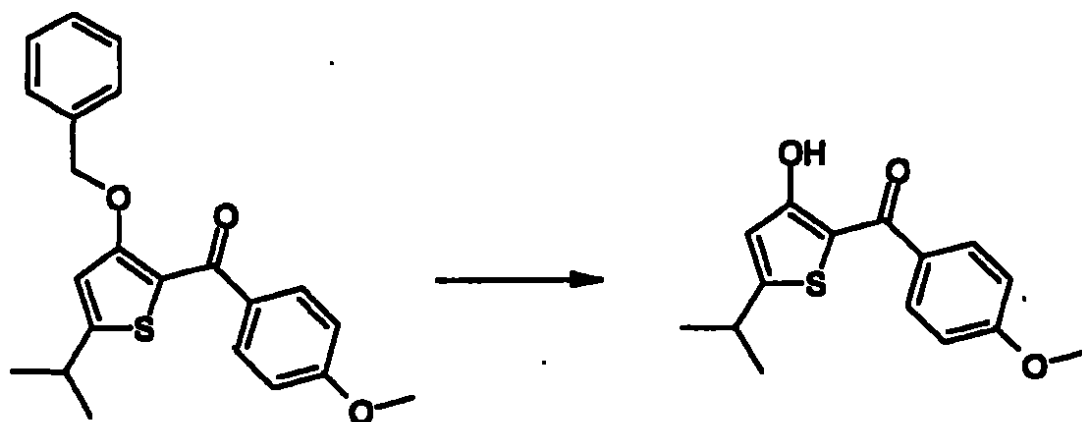
c) 3-Benciloxi-5-isopropil-N-metoxi-N-metiltiofen-2-carboxamida

Se disuelven 860 mg de ácido 3-benciloxi-5-isopropil-tiofen-2-carboxílico en 30 ml de diclorometano, y se añaden 560 mg de hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina y 2,3 ml de trietilamina. Al cabo de 15 minutos a 22°C, se añaden 2,3 ml de una solución de anhídrido 1-propanofosónico al 50% en ácido acético, y se agita la mezcla a 22°C durante 18 horas más. Se lava la mezcla de reacción dos veces, cada vez con 70 ml de agua, y una vez con 70 ml de solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se concentra. Se obtiene el producto, con peso molecular 319,4 ($C_{17}H_{21}NO_3S$), MS (ESI): 320 ($M+H^+$).



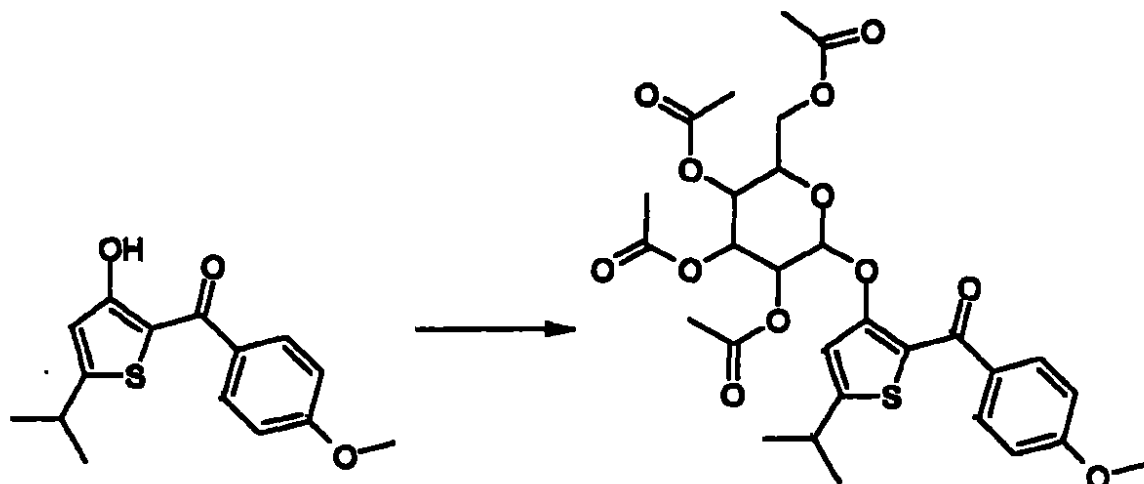
d) (3-Benciloxi-5-isopropil-tiofen-2-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona

Se disuelven 880 mg de 3-benciloxi-5-isopropil-N-metoxi-N-metiltiofen-2-carboxamida en 50 ml de tetrahidrofurano (THF), se enfrían hasta 0°C en un baño de hielo, y se añaden 31,3 ml de una solución 0,5 molar de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio en tetrahidrofurano. Transcurridos 30 minutos se retira el baño, y se calienta la mezcla de reacción hasta 22°C. Al cabo de una hora se añaden a la mezcla de reacción 70 ml de solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrae dos veces, cada vez con 100 ml de acetato de metilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 70 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, y se concentran. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo/n-heptano = 1:3). Se obtiene el producto, con peso molecular 366,5 (C₂₂H₂₂O₃S), MS (ESI): 367 (M+H⁺).



e) (3-Hidroxil-5-isopropil-tiofen-2-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona

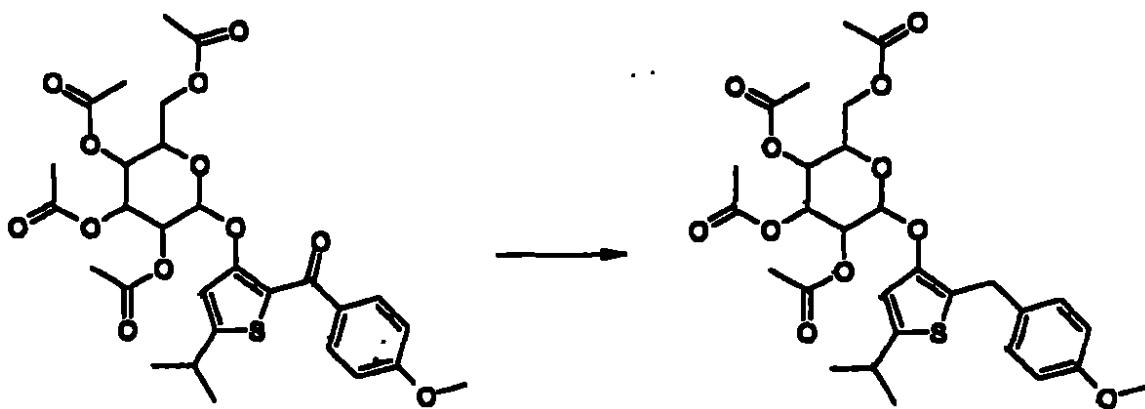
Se disuelven 1,00 g de (3-benciloxi-5-isopropil-tiofen-2-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona en 20 ml de diclorometano. Se añaden a la solución de reacción 2,73 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro-sulfuro de dimetilo. Se agita la solución a 22°C durante 1,5 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre 50 ml de agua, y se extrae la mezcla dos veces, con 30 ml de diclorometano-cada vez. Se extraen dos veces las fases orgánicas combinadas, cada vez con 30 ml de solución saturada de bicarbonato sódico, y se lavan una vez con 50 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, y se concentran. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo/n-heptano = 1:4). Se obtiene el producto, con peso molecular 276,4 (C₁₅H₁₆O₃S), MS (ESI): 299 (M+Na⁺).



f) Acetato de 4,5-diacetoxi-8-acetoximetil-2-[5-isopropil-2-(4-metoxi-benzoi)-tiofen-3-ilo]-tetrahidro-piran-3-ilo

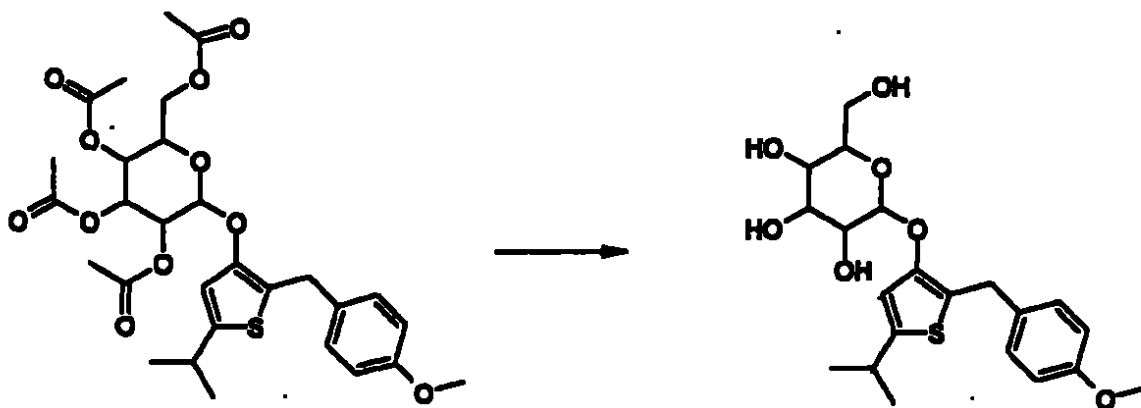
En 20 ml de diclorometano se disuelven 380 mg de (3-hidroxi-5-isopropil-
 5 tiofen-2-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona, 848 mg de acetato de (4,5-diacetoxi-8-
 acetoximetil-2-bromo-tetrahidro-piran-3-ilo), 1,43 g de carbonato potásico y 71,1 mg de
 cloruro de benciltributilamonio, y se añaden 1,20 ml de agua. Se agita la mezcla de
 reacción a 22°C durante 40 horas. Se añaden a la mezcla de reacción 50 ml de agua,
 y se extrae dos veces, cada vez con 50 ml de diclorometano. Se lavan las fases
 10 orgánicas combinadas con 50 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secan
 sobre sulfato sódico, y se concentran. Se purifica el producto bruto mediante
 cromatografía en columna (SiO_2 , acetato de etilo/n-heptano = 1:1). Se obtiene el
 producto, con peso molecular 606,7 ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_{12}\text{S}$), MS (ESI): 607 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15



g) Acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-[5-isopropil-2-(4-metoxi-bencil)-tiofen-3-iloxi]-tetrahidro-piran-3-ilo

En 30 ml de acetonitrilo se disuelven 630 mg de acetato de (4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-[5-isopropil-2-(4-metoxi-bencil)-tiofen-3-iloxi]-tetrahidro-piran-3-ilo), y se enfrían hasta 0°C en un baño de hielo. Se añaden 1,31 ml de trimetildorosilano y 652 mg de cianoborohidruro sódico, se retira el baño de hielo, y se agita la reacción durante 2 horas. Se añaden a la mezcla de reacción 100 ml de agua, y se extrae dos veces, cada vez con 70 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 50 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, y se concentran. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo/n-heptano = 1:1). Se obtiene el producto, con peso molecular 592,7 (C₂₉H₃₆O₁₁S), MS (ESI): 593 (M+H⁺).



15

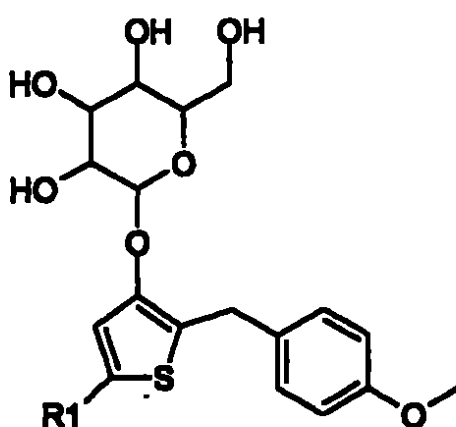
h) 2-Hidroximetil-6-[5-isopropil-2-(4-metoxi-bencil)-tiofen-3-iloxi]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Se disuelven 450 mg de acetato de (4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-[5-isopropil-2-(4-metoxi-bencil)-tiofen-3-iloxi]-tetrahidro-piran-3-ilo) en 20 ml de metanol, y se añaden 0,41 ml de una solución de metanolato sódico al 30%. Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante una hora y, tras haber añadido Amberlyst 15 (forma H⁺), se filtra y se lava con 30 ml de metanol. Se concentra la solución. Se obtiene el producto, con peso molecular 424,5 (C₂₁H₂₈O₇S), MS (ESI): 447 (M+Na⁺).

25

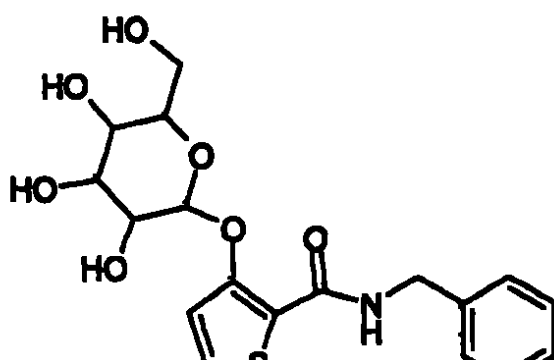
Los Ejemplos 52 a 54 que se ofrecen a continuación son preparados

mediante la misma ruta sintética, partiendo de ácidos 3-hidrox-tiofen-2-carboxílicos conocidos de la bibliografía [H. Fiesselmann, F. Thoma, Chem. Ber. 1956, 89, 1907-1913; M.D. Mullican y otros, J. Med. Chem. 1991, 34, 2186-2194; G.M. Karp y otros, Synthesis 2000, 1078-1080]:

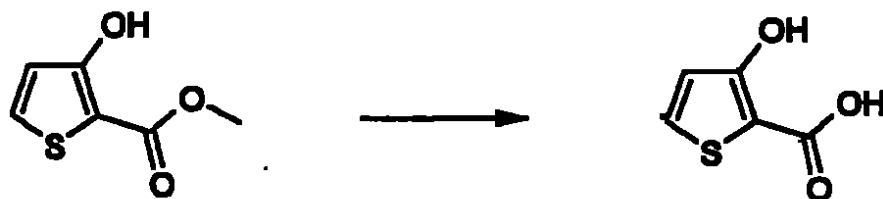


Ejemplo	R ₁	MS ó LC/MS
52		OK
53		OK
54		OK

5 Ejemplo 55



3-(3,4,5-Trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-N-bencil-tiofen-2-carboxamida



a) Ácido 3-hidroxi-tiofen-2-carboxílico

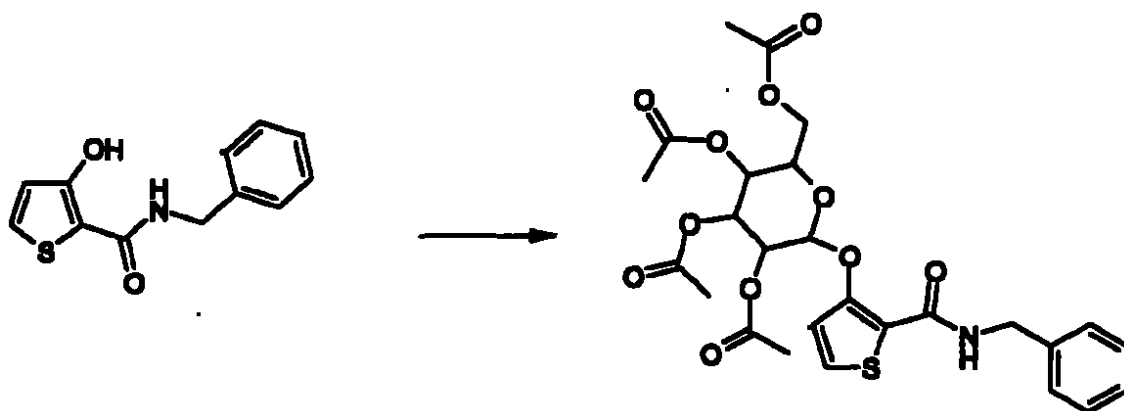
Se disuelven 10,0 g de 3-hidroxi-tiofen-2-carboxilato de metilo en una mezcla de 90 ml de tetrahidrofurano (THF) y 90 ml de metanol, y se añade una solución de 25,2 g de hidróxido de litio en 25 ml de agua. Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 18 horas, y después se calienta a 55°C durante 6 horas. Se concentra la mezcla de reacción hasta 50 ml en un evaporador rotatorio, se acidifica hasta pH = 1 con ácido clorhídrico 2 molar, y se extrae 3 veces con 50 ml de t-butil-metil-éter cada vez. Se secan sobre sulfato magnésico las fases orgánicas combinadas, y se concentran. Se obtiene el producto, con peso molecular 144,2 (C₅H₄O₃S), MS (ESI): 145 (M+H⁺).



b) N-Bencil-3-hidroxi-tiofen-2-carboxamida

Se disuelven 1,44 g de ácido 3-hidroxi-tiofen-2-carboxílico en 100 ml de diclorometano, y se añaden 2,18 ml de bencilamina y 5,00 ml de una solución de anhídrido 1-propanofosfónico al 50% en ácido acético. Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 2 horas y, tras añadir 100 ml de solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae dos veces, cada vez con 100 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 100 ml de solución saturada de cloruro sódico, se

secan sobre sulfato sódico, y se concentran. Se obtiene el producto, con peso molecular 233,3 ($C_{12}H_{11}NO_2S$), MS (ESI): 234 ($M+H^+$).

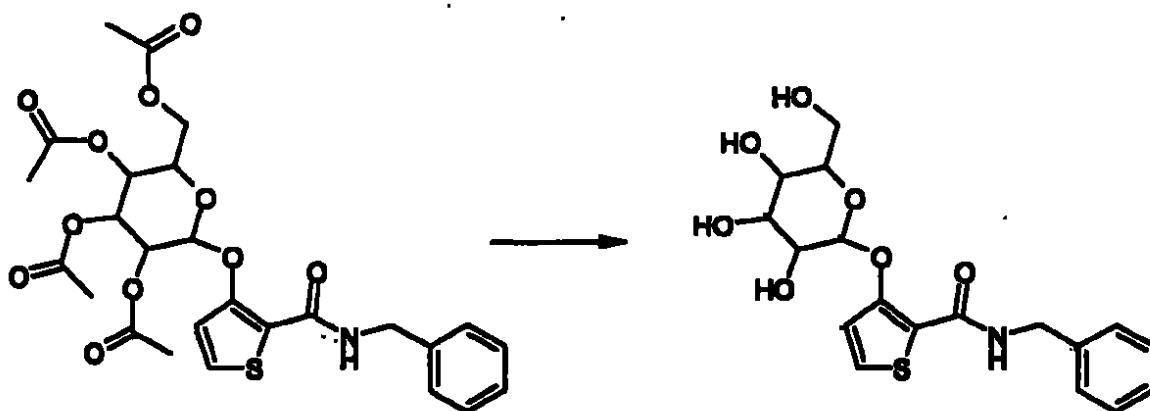


5 c) Acetato de 3,4,5-triacetoxi-6-(2-bencilcarbamoyl-tiofen-3-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetilo

En 25 ml de diclorometano se disuelven 1,12 g de N-bencil-3-hidrox-tiofen-2-carboxamida, 3,16 g de acetato de 4,5-diacetoxi-6-acetoximetil-2-bromo-tetrahidro-
 10 piran-3-ilo, 3,30 g de carbonato potásico y 235 mg de cloruro de benciltributilamonio, y se añaden 2,00 ml de agua. Se agita la mezcla de reacción a 22°C durante 40 horas. Se añaden 50 ml de solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, que se extrae dos veces, -cada vez con 50 ml de diclorometano. Se secan sobre sulfato sódico las fases orgánicas combinadas, y se concentran. Se purifica el
 15 producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , acetato de etilo/n-heptano = 1:1). Se obtiene el producto, con peso molecular 563,6 ($C_{28}H_{29}NO_{11}S$), MS (ESI): 564 ($M+H^+$).

20

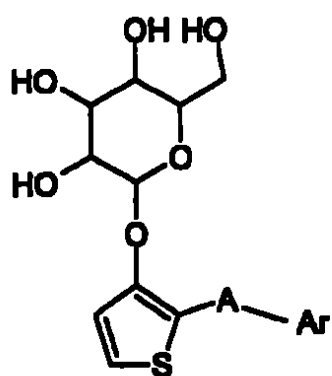
25



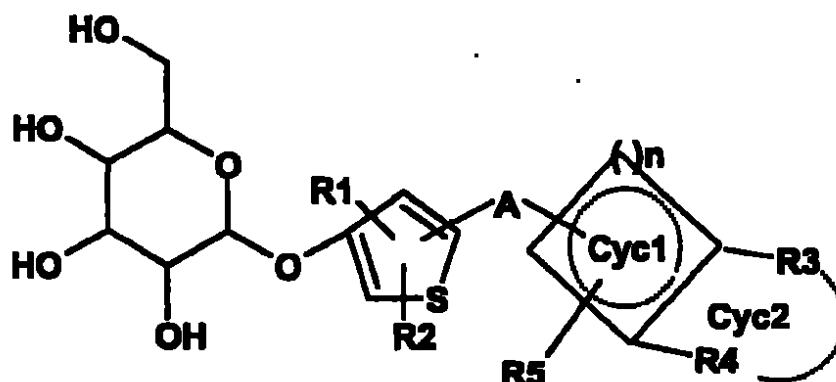
d) N-bencil-3-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tiofen-2-carboxamida

Se disuelven 600 mg de acetato de 3,4,5-triacetoxi-6-(2-bencilcarbamoyl-
 5 tiofen-3-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetilo en 40 ml de metanol, y se añaden 1,40 ml de
 una solución de metanolato sódico en metanol al 30%. Se agita la mezcla de reacción
 a 22°C durante 2 horas, se neutraliza con solución 0,5 molar de HCl en metanol, y se
 concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂,
 acetato de etilo/metanol = 10:1). Se obtiene el producto, con peso molecular 395,4
 10 (C₁₈H₂₁NO₇S), MS (ESI): 396 (M+H⁺).

Los Ejemplos 56 a 58 que se ofrecen a continuación son preparados mediante la
 misma ruta sintética:



Ejemplo	A	Ar	MS/LCMS
56	-CO-NH-CH ₂ -		OK
57	-CO-NH-CH ₂ -		OK
58	-CO-NH-CH ₂ -		OK

REIVINDICACIONES**1. Un compuesto de fórmula I**

en el cual

5

R1, R2

son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, OOH, CO-alkilo(C₁-C₈), COO-alkilo(C₁-C₈), CONH₂, CONH-alkilo(C₁-C₈), CON[alkilo(C₁-C₈)]₂, alkilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), alcox(C₁-C₈), HO-alkilo(C₁-C₈), alcox(C₁-C₈)-alkilo(C₁-C₈), fenilo, bencilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, en los cuales un hidrógeno, más de un hidrógeno, o todos los hidrógenos presentes en los radicales alkilo y alcox pueden estar reemplazados por flúor,

10

SO₂-NH₂, SO₂NH-alkilo(C₁-C₈), SO₂N[alkilo(C₁-C₈)]₂, S-alkilo(C₁-C₈), S-(CH₂)₀-fenilo, SO-alkilo(C₁-C₈), SO-(CH₂)₀-fenilo, SO₂-alkilo(C₁-C₈), SO₂-(CH₂)₀-fenilo, donde o puede valer 0-6, y el radical fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, alcox(C₁-C₈), alkilo(C₁-C₈), NH₂;

15

NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N(alkilo(C₁-C₈))₂, NH-ácilo(C₁-C₇), fenilo, O-(CH₂)₀-fenilo, donde o puede valer 0-6, y donde el radical fenilo puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, alcox(C₁-C₈), alkilo(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N(alkilo(C₁-C₈))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), OONH₂;

20

25 **A**

es alcanodilo(C₀-C₁₅), donde uno o más átomos de carbono del

		radical alcanodifilo pueden estar reemplazados, de manera independiente uno de otro, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF ₂ -, -(S=O)-, -(SO ₂)-, -N(alquilo(C ₁ -C ₈))-, -N(alquil(C ₁ -C ₈)-fenilo)- ó -NH-;
5	n	es un número de 0 a 4;
10	Cyc1	es un anillo de 3 a 7 eslabones, saturado, parcialmente saturado, o insaturado, en el cual 1 átomo de carbono puede estar reemplazado por O ó S;
15	R3, R4, R5	son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, NO ₂ , CN, COOH, COO-alquilo(C ₁ -C ₈), CO-alquilo(C ₁ -C ₄), CONH ₂ , CONH-alquilo(C ₁ -C ₈), CON[alquilo(C ₁ -C ₈)] ₂ , alquilo(C ₁ -C ₈), alqueno(C ₂ -C ₈), alquino(C ₂ -C ₈), alcoxi(C ₁ -C ₁₂), HO-alquilo(C ₁ -C ₈), alcoxi(C ₁ -C ₈)-alquilo(C ₁ -C ₈), en los cuales un hidrógeno, más de un hidrógeno, o todos los hidrógenos presentes en los radicales alquilo y alcoxi pueden estar reemplazados por flúor, SO ₂ -NH ₂ , SO ₂ NH-alquilo(C ₁ -C ₈), SO ₂ N[alquilo(C ₁ -C ₈)] ₂ , S-alquilo(C ₁ -C ₈), S-(CH ₂) ₀ -fenilo, SO-alquilo(C ₁ -C ₈), SO-(CH ₂) ₀ -fenilo, SO ₂ -alquilo(C ₁ -C ₈), SO ₂ -(CH ₂) ₀ -fenilo, donde o puede valer 0-8, y el radical fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF ₃ , NO ₂ , CN, OCF ₃ , alcoxi(C ₁ -C ₈), alquilo(C ₁ -C ₈), NH ₂ ; NH ₂ , NH-alquilo(C ₁ -C ₈), N(alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ , NH-acilo(C ₁ -C ₇), fenilo, (CH ₂) ₀ -fenilo, O-(CH ₂) ₀ -fenilo, donde o puede valer 0-8, y donde el radical fenilo puede estar sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF ₃ , NO ₂ , CN, OCF ₃ , alcoxi(C ₁ -C ₈), alquilo(C ₁ -C ₈), NH ₂ , NH-alquilo(C ₁ -C ₈), N(alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ , SO ₂ -CH ₃ , COOH, COO-alquilo(C ₁ -C ₈),-CONH ₂ ;
20		
25		
30		o bien
35	R3 y R4	junto con los átomos de carbono que los soportan, son un anillo Cyc2 de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, en el cual 1 ó 2 átomos de carbono del anillo pueden estar también reemplazados por N, O ó S, y Cyc2 puede estar opcionalmente sustituido con alquilo(C ₁ -C ₈), alqueno(C ₂ -C ₅), alquini-

lo(C₂-C₅), en donde en cada caso un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, o bien sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO-alkilo(C₁-C₄), CONH₂, CONH-alkilo(C₁-C₄), OCF₃; y

5 R5 es hidrógeno;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el cual A está
10 unido al anillo de tienilo en la posición 2.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el cual

15 R1, R2 son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, COOH, CO-alkilo(C₁-C₈), COO-alkilo(C₁-C₈), CONH₂, CONH-alkilo(C₁-C₈), CON[alkilo(C₁-C₈)]₂, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxd(C₁-C₈), HO-alkilo(C₁-C₈), alcoxd(C₁-C₈)-alkilo(C₁-C₈), fenilo, bencilo, alkil(C₁-C₄)-carbonilo, SO-alkilo(C₁-C₈), en los cuales un hidrógeno, más de un hidrógeno, o todos los hidrógenos presentes en los radicales alquilo y alcoxi pueden estar reemplazados por flúor;
20

A es alcanodifilo(C₀-C₁₅), donde uno o más átomos de carbono del radical alcanodifilo pueden estar reemplazados, de manera independiente uno de otro, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N(alkilo(C₁-C₈))- , -N(alkil(C₁-C₈)-fenilo)- ó -NH-;
25

n es el número 2 ó 3;

30 Cyc1 es un anillo de 5 a 6 eslabones, saturado, parcialmente saturado, o insaturado, en el cual 1 átomo de carbono puede estar reemplazado por O ó S;

35 R3, R4, R5 son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), CO-alkilo(C₁-C₄), CONH₂, CONH-alkilo(C₁-C₈), CON[alkilo(C₁-C₈)]₂, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxd(C₁-

5 C₁₂), HO-alkilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₈)-alkilo(C₁-C₈), alkil(C₁-C₄)-fenilo, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, S-alkilo(C₁-C₈), SO-alkilo(C₁-C₈), en los cuales un hidrógeno, más de un hidrógeno, o todos los hidrógenos presentes en los radicales alkilo y alcoxi pueden estar reemplazados por flúor;

o bien

10 R3 y R4 junto con los átomos de carbono que los soportan, son un anillo Cyc2 de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, en el cual 1 ó 2 átomos de carbono del anillo pueden estar también reemplazados por N, O ó S, y Cyc2 puede estar opcionalmente sustituido con alkilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₅), alquini-
15 lo(C₂-C₅), en donde en cada caso un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, o bien sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO-alkilo(C₁-C₄), CONH₂, CONH-alkilo(C₁-C₄), OCF₃, y

R5 es hidrógeno.

20 4. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 3, en el cual

R1, R2 son hidrógeno, alkilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₄), HO-alkilo(C₁-C₄),
25 alcoxi(C₁-C₄)-alkilo(C₁-C₄), F, Cl, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, alkil(C₁-C₄)-CF₂-, fenilo, bencilo, alkil(C₁-C₄)-carbonilo, alqueno(C₂-C₄), alquini(C₂-C₄), COO-alkilo(C₁-C₄);

A es -CH=CH-CH₂- o bien alcanodilo(C₁-C₄), donde uno o más grupos CH₂ pueden estar también reemplazados por -(C=O)-, -CH=CH-,
30 -CH(OH)-, -NH-, -CHF-, -CF₂-, -O-;

n es el número 2 ó 3;

Cyc1 es un anillo insaturado, en el cual 1 átomo de carbono puede estar reemplazado por O ó S;

35 R3, R4, R5 son hidrógeno, F, Cl, Br, I, NO₂, OH, CN, alkilo(C₁-C₈), alcoxi(C₁-

C₈), OCF₃, OCH₂CF₃, S-alkilo(C₁-C₄), COOH, HO-alkilo(C₁-C₄), alcoxí(C₁-C₄)-alkilo(C₁-C₄), alkil(C₁-C₂)-fenilo, alcoxí(C₁-C₂)-fenilo, o bien

5 R3 y R4 son conjuntamente -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -O-(CH₂)_p-O-, con p = 1 ó 2, -O-CF₂-O-, -CH=CH-CH=CH-, y

R5 es hidrógeno.

10 5. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4, en el cual R2 es hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, en el cual

15 R1 es hidrógeno, CF₃, alkilo(C₁-C₄), fenilo,

R2 es hidrógeno,

20 A es -CH₂-, -C₂H₄-, -C₃H₆-, -CH(OH)-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CO-CH₂-CH₂- o bien -CO-NH-CH₂;

n es el número 2 ó 3;

25 Cyc1 es un anillo insaturado, en el cual 1 átomo de carbono puede estar reemplazado por S;

R3, R4, R5 son hidrógeno, F, Cl, I, NO₂, OH, CN, alkilo(C₁-C₈), alcoxí(C₁-C₈), O-CH₂-fenilo, OCF₃, S-CH₃, COOH, o bien

30 R3 y R4 son conjuntamente -CH=CH-O-, -O-(CH₂)_p-O-, con p = 1 ó 2, -O-CF₂-O-, -CH=CH-CH=CH-, y

R5 es hidrógeno.

35

7. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, en el cual

A es $-\text{CH}_2-$, o bien $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

5 8. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, en el cual

Cyc1 es fenilo.

10 9. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, en el cual
Cyc1 es tienilo.

15 10. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 8, en el cual
Cyc1 está monosustituido.

11. Un medicamento que contiene uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10.

20 12. Un medicamento que contiene uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más ingredientes activos que disminuyen la glucosa sanguínea.

25 13. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar un medicamento para tratar la diabetes tipo 1 y tipo 2.

14. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar un medicamento para disminuir la glucosa sanguínea.

30 15. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con al menos otro ingrediente activo que disminuye la glucosa sanguínea, para preparar un medicamento para tratar la diabetes tipo 1 y tipo 2.

35 16. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con al menos otro ingrediente activo que disminuye la glucosa sanguínea, para preparar un medicamento para disminuir la glucosa sanguínea.

17. Un procedimiento para preparar un medicamento que contiene uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y convertir esta mezcla en una forma adecuada para la administración.

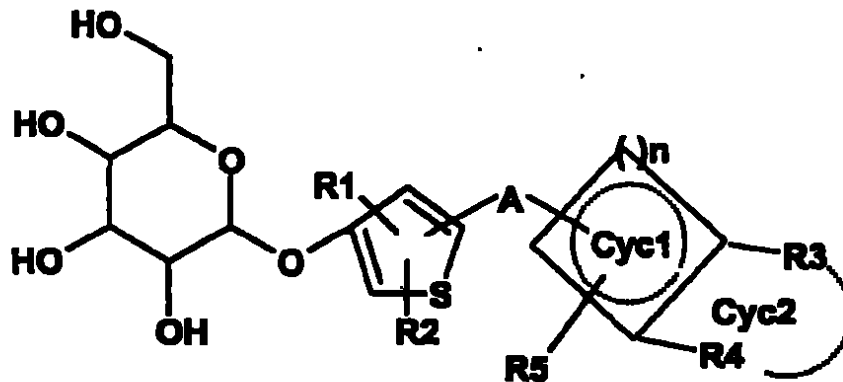
5

10

RESUMEN

NUEVOS DERIVADOS DE GLICÓSIDO DE TIOFENO, MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN DE LOS MISMOS, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTOS
5 COMPUESTOS, Y SU USO.

La invención se refiere a nuevos derivados de glicósido de tiofeno de fórmula I



en los cuales los grupos tienen los significados que se han indicado, a las sales fisiológicamente aceptables de los mismos y a métodos para su producción. Los
10 compuestos son adecuados, por ejemplo, como agentes antidiabéticos.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 03 / 0 6 8 4 1

Internationales Aktenzeichen

(27. 06. 2003)

Internationales Anmeldedatum

27 JUN 2003

UNION EUROPÉENNE DES BREVETS
UNION INTERNATIONALE PCT

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)

DEAV2002/0049

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Neue Thiophenglycosidderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats angegeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt Deutschland	Telefonnr.: 0281/8549470 Telefaxnr.: (069) 357175 Fernschreiber.: Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☒ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats angegeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) GLOMBIK, Heiner Am Lotzenwald 42 65719 Hofheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats angegeben.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt	Telefonnr.: (069) 305-0281/8549470 Telefaxnr.: (069) 357175 Fernschreiber.: Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER <i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> FRICK, Wendelin Schommühlstraße 3 65510 Hünstetten-Beuerbach Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> HEUER, Hubert Am Sportfeld 74 55270 Schwabenheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> KRAMER, Werner Henry-Moisand-Straße 19 55130 Mainz-Laubenheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> BRUMMERHOP, Harm Rotlintstrasse 20, 60316 Frankfurt Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> PLETTENBURG, Oliver Im Hölchen 15 65795 Hattersheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

☒ AP

ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

☒ EA

Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ EP

Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, SI Slowenien, SK Slowakei, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ OA

OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabon, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

☒ AE

Vereinigte Arabische Emirate

☒ AG

Antigua und Barbuda

☒ AL

Albanien

☒ AM

Armenien

☒ AT

Österreich

☒ AU

Australien

☒ AZ

Aserbaidschan

☒ BA

Bosnien-Herzegowina

☒ BB

Barbados

☒ BG

Bulgarien

☒ BR

Brasilien

☒ BY

Belarus

☒ BZ

Belize

☒ CA

Kanada

☒ CH und LI

Schweiz und Liechtenstein

☒ CN

China

☒ CO

Kolumbien

☒ CR

Costa Rica

☒ CU

Kuba

☒ CZ

Tschechische Republik

☒ DE

Deutschland

☒ DK

Dänemark

☒ DM

Dominica

☒ DZ

Algerien

☒ EC

Ecuador

☒ EE

Estland

☒ ES

Spanien

☒ FI

Finnland

☒ GB

Vereinigtes Königreich

☒ GD

Grenada

☒ GE

Georgien

☒ GH

Ghana

☒ GM

Gambia

☒ HR

Kroatien

☒ HU

Ungarn

☒ ID

Indonesien

☒ IL

Israel

☒ IN

Indien

☒ IS

Island

☒ JP

Japan

☒ KE

Kenia

☒ KG

Kirgistan

☒ KP

Demokratische Volksrepublik Korea

☒ KR

Republik Korea

☒ KZ

Kasachstan

☒ LC

Saint Lucia

☒ LK

Sri Lanka

☒ LR

Liberia

☒ LS

Lesotho

☒ LT

Litauen

☒ LU

Luxemburg

☒ LV

Latvia

☒ MA

Marokko

☒ MD

Republik Moldau

☒ MG

Madagaskar

☒ MK

Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien

☒ MN

Mongolei

☒ MW

Malawi

☒ MX

Mexiko

☒ MZ

Mosambik

☒ NO

Norwegen

☒ NZ

Neuseeland

☒ OM

Oman

☒ PH

Philippinen

☒ PL

Polen

☒ PT

Portugal

☒ RO

Rumänien

☒ RU

Russische Föderation

☒ SC

Seychellen

☒ SD

Sudan

☒ SE

Schweden

☒ SG

Singapur

☒ SK

Slowakei

☒ SL

Sierra Leone

☒ TJ

Tadschikistan

☒ TM

Turkmenistan

☒ TN

Tunesien

☒ TR

Türkei

☒ TT

Trinidad und Tobago

☒ TZ

Vereinigte Republik Tansania

☒ UA

Ukraine

☒ UG

Uganda

☐ US

Vereinigte Staaten von Amerika

☒ UZ

Usbekistan

☒ VC

St. Vincent und die Grenadinen

☒ VN

Vietnam

☒ YU

Jugoslawien

☒ ZA

Südafrika

☒ ZM

Sambia

☒ ZW

Simbabwe

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

☒ NI Nicaragua

☐

☐

☒ PG Papua New Guinea

☐

☐

☒ SY Syrian Arab Republic

☐

☐

Erdklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Form PCT/RO/101 (Blatt 2) (Januar 2003)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Feld Nr. VI PRI RITÄTSANSPRUCH				
Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:				
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 11. Juli 2002 (11.07.2002)	10231370.9	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				
☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.				
Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):				
☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld				
* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:				
Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE				
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchezuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):				
ISA /				
Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):				
Datum (Tag/Monat/Jahr):		Aktenzeichen:		Staat(oder regionales Amt):
Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN				
Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):				Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders			:
☐ Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten			:
☐ Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen			:
☐ Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)			:
☐ Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit			:

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kennzeichnen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Antrag (inklusive Erklärungsblätter):	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil):	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Ansprüche:	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zusammenfassung:	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Zeichnungen:	6. ☒ Prioritätsbeleg(c), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
Tellanzahl:	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
sequence listings	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
tables related thereto	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computer-lesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
Gesamtanzahl:	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	:
(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	11. ☐ Sonstige (kurz erläutern):	:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden		
☐ Sequenzprotokolle:		
☐ diesbezügliche Tabellen:		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:	deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Aventis Pharma Deutschland

ppa. Dr. Wein

I. V. Dr. Then

ppa. Dr. Wein

I. V. Dr. Then

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	27 JUN 2003 (27.06.03)
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Anmeldeamt auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

J-G 605

PCT/EP2003/006841



129

Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0049	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/006841	International filing date (day/month/year) 27 June 2003 (27.06.2003)	Priority date (day/month/year) 11 July 2002 (11.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H 17/00, A61K 31/7042, A61P 7/00		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
 These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 January 2004 (29.01.2004)	Date of completion of this report 16 February 2004 (16.02.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP2003/006841

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the International search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. it appears to be novel and to involve an inventive step.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia de archivo del solicitante o agente
DEAV2002/0049

PARA ACCIÓN ADICIONAL	Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)
------------------------------	--

Solicitud internacional No. PCT/EP2003/006841

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27 Junio 2003 (27.06.2003)

Fecha de prioridad (día/mes/año) 11 Julio 2002 (11.07.2002)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
C07H 17/00, A61K 31/7042, A61P 7/00

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta
Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad
III		No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración motivada bajo el Artículo 35.2 con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan cada declaración
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 29 Enero 2004 (29.01.2004)

Fecha de completado este reporte 16 Febrero 2004 (16.02.2004)

Nombre y dirección de envío del IPEA/EP

Facsímil No.

Funcionario autorizado

Teléfono No.

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/006841

I. Base del reporte

La base del reporte de examen preliminar internacional es la solicitud tal como fue presentada.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, la altura inventiva o la aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional se considera que la invención tal como se definió en las reivindicaciones cumple los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir parece ser novedosa e involucrar altura inventiva.

Forma PCT/409NE1 (EPO-Marzo 2002) P20755

PATENT COOPERATION TREATY

133

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. 360
65926 Frankfurt
Germany

Eng. 24. SEP. 2003

W/

X

Vert.

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

X

IMPORTANT NOTIFICATION

Date of mailing (day/month/year)
17 September 2003 (17.09.03)

Applicant's or agent's file reference
DEAV2002/0049

International application No.
PCT/EP03/06841

International publication date (day/month/year)
Not yet published

International filing date (day/month/year)
27 June 2003 (27.06.03)

Priority date (day/month/year)
11 July 2002 (11.07.02)

Applicant

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 July 2002 (11.07.02)	102 31 370.9	DE	09 Sept 2003 (09.09.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Thomas ROCHAIX (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8897

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05000562 00000000

Folios: 134

Fecha (AMD): 2005-01-05 15:26:20

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 475

FECHA : ENERO 4 DE 2005

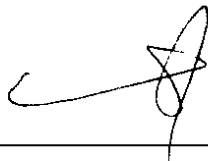
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
PRIETO GUTIERREZ Y CARRIZO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33236592	04/01/2005	63,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	21,000.00
		TOTAL :	\$ 21,000.00

SON: VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER

135

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención.	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. x	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: Claudia M Neva

Fecha:

73.6



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020

Bogotá D C

Doctor(a)

GUTAVO HOLLMANN RESTREPO

Apoderado(a)

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND.

12023

No de Expediente	05-562
Solicitud internacional	PCT/EP2003/006841
Fecha límite inicio fase nacional	2005-02-11
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
202063 : **04 FEB. 2005**