



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-12953

54. TÍTULO COMPUESTOS NOVEDADOSOS QUE TIENEN UNA ACTIVIDAD INHIBIDORA CONTRA EL TRANSPORTADOR DE GLUCOSA DEPENDIENTE DEL SODIO PRESENTE EN EL INTESTINO O RÍÑON.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07H15/203, 17/02, A61K31/7034, 31/7008, 31/35, A61P3/10.

71. SOLICITANTE TAIYABE SEIYAKU CO., LTD.

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CARMACHO

22. BOGOTÁ, D. C., 04 DE FEBRERO DE 2006

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

01-03-2006

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

SOLICITANTE (71)
Nombre: **TANABE SEIYAKU CO., LTD.**
Dirección: **2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **OSAKA, JAPON**
Lugar de constitución: **OSAKA, JAPON**

REPRESENTANTE O APODERADO (74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506 C.C.** ☒ NIT ☐
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO ☐
E-mail: No. **17*192.062 T.P. 50.007 CBI**

INVENTOR(ES) (72)
Nombre: **Sumihiro NOMURA**
Toshiaki SAKAMOTO
Kilchiro UETA
Dirección: **2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **OSAKA, JAPON**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2004/011311** Fecha **30 DE JULIO DE 2.004**
Publicación Internacional No. **WO 2005/012321** Fecha **10 DE FEBRERO DE 2.005**

TÍTULO (54) **"COMPUESTOS NOVEDOSOS"** Ver Folio # 106

Clasificación Internacional (51) **C07H15/203, 17/02, A61K31/3034, A61P3/10**
A61K31/3008, 31/35

Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud

SI ☒ NO ☐ **ESTADOS UNIDOS** **01 DE AGOSTO DE 2.003** **60/491,523**
DE AMERICA

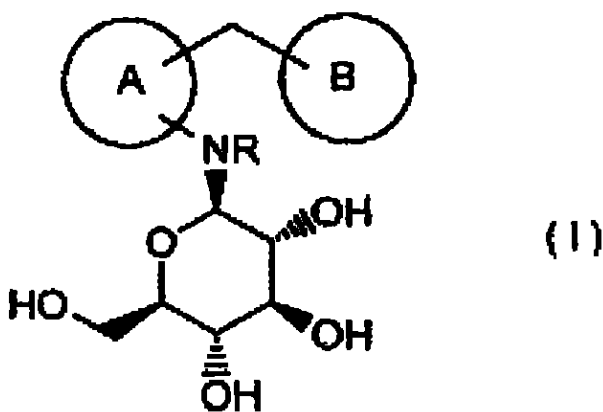
Comprobante de pago No. **06-10,384** Fecha: **07 DE FEBRERO DE 2.006**

cpfm

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la 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 publicación PCT
- ☒ Copia informe búsqueda internacional.
- ☒ Copia de la solicitud internacional.
- ☒ 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.
- ☐ Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 36.2.b PCT en Fase Nacional.
- ☐ 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 12 x 12
- ☐ 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 preliminar internacional de patentabilidad.**

(11) Figura característica:



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de La Judicatura

PARA USO DE...
HUMBERTO RUBIO &...
Radicación: 06012953 00000000
Fecha (AMD): 2006-02-09 15:58:50
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION: "COMPUESTOS
NOVEDOSOS"

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 10,384
FECHA : FEBRERO 7 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 06012953 00000000
Fecha (AMD): 2006-02-09 15:58:50
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	LCONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36561280	07/02/2006	10,064,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012321 A1

(51) International Patent Classification²: C07H 15/203,
I7A02, A61K 31/7034, A61P 3/10

(21) International Application Number
PCT/JP2004/011311

(22) International Filing Date: 30 July 2004 (30.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
604491.523 1 August 2003 (01.08.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): TAN-
ABE SEIYAKU CO., LTD./JP/JP; 2-10, Doshu-machi
3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 541-8505 (JP).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): NOMURA, Sumi-
hiro, SAKAMOTO, Toshikazu, UETA, Kikichiro.

(74) Agent: TSUKUNI, Hajime; SVAX TS Bldg., 22-12,
Toranomon 1-chome, Minato-ku, Tokyo, 1050001 (JP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CI, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HD, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

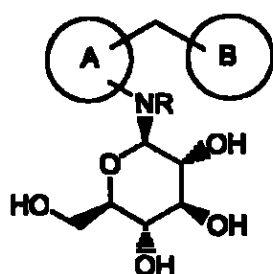
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, MC, NL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS



(1)

(57) Abstract: A compound of the formula (I): wherein Ring A and Ring B are (1) Ring A is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, and Ring B is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or an optionally substituted benzene ring, (2) Ring A is an optionally substituted benzene ring, and Ring B is an optionally substituted unsaturated monocyclic heterocyclic ring, an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or an optionally substituted benzene ring, or (3) Ring A is an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, wherein -NR- group and -CH2- group are both on the same ring of the unsaturated fused heterobicyclic ring, and Ring B is an optionally substituted monocyclic unsaturated heterocyclic ring, an optionally substituted unsaturated fused heterobicyclic ring, or an optionally substituted benzene ring; and R is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkanoyl group or a lower alkoxybenzoyl group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP2004/011311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07H15/203 C07H17/02 A61K31/7034 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Maximum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07H A61K A61P

Documentation searched other than maximum 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.
X	MANIS M O ET AL: "METABOLISM OF 4,4'-METHYLENEBIS(2-CHLOROANILINE) BY CANINE LIVER AND KIDNEY SLICES" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, WILLIAMS AND WILKINS., BALTIMORE, MD, US, vol. 14, no. 2, 1986, pages 166-174, XP009039167 ISSN: 0090-9556 MBOCA-glucoside the whole document	1-5
A	P. LIN ET AL.: "Synthesis of guanidinoglycosides with the inventive use of Mitsunobu conditions and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene" SYNTHESIS, 2003, pages 255-261, XP002312468 compounds 4c,e	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
- *C* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 January 2005

Date of making of the international search report

17/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2918 Patentstr. 2
NL - 2280 HV The Hague
Tel. (+31-70) 340-3240, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3216

Authorized officer

de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP2004/011311

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	EP 1 270 584 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 2 January 2003 (2003-01-02) the whole document	1,17
A	WO 03/020737 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; WASHBURN WILLIAM N (US)) 13 March 2003 (2003-03-13) the whole document	1,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/011311

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-19 (in part)
because they relate to subject matter not required to be searched by the Authority, namely:
Although claims 18-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

JP/JP2004/011311

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1270584 A	02-01-2003	AU 4114601 A	24-09-2001
		BG 107102 A	30-04-2003
		BR 0109323 A	24-12-2002
		CA 2402609 A1	20-09-2001
		EP 1270584 A1	02-01-2003
		HU 0300057 A2	28-05-2003
		MX PA02009034 A	10-09-2003
		NO 20024424 A	18-11-2002
		NZ 521369 A	30-07-2004
		PL 358002 A1	09-08-2004
		SK 12972002 A3	01-07-2003
		US 2004053855 A1	18-03-2004
		CN 1418219 T	14-05-2003
		CZ 20023023 A3	16-04-2003
		WO 0168660 A1	20-09-2001
		TR 200202200 T2	23-12-2002
		ZA 200207418 A	16-09-2003
WO 03020737 A	13-03-2003	EP 1432720 A1	30-06-2004
		WO 03020737 A1	13-03-2003
		US 2003087843 A1	08-05-2003

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
		
0-4	Form PCT/RQ/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japan Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	FP2691PCT
I	Title of invention	NOVEL COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	TANABE SEIYAKU CO., LTD.
II-5	Address	2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418505 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	NOMURA, Sumihiro
III-1-5	Address	
III-1-6	State of nationality	
III-1-7	State of residence	
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	SAKAMOTO, Toshiaki
III-2-5	Address	
III-2-6	State of nationality	
III-2-7	State of residence	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-3	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only UEFA, Kiichiro
II-3-1	This person is	
II-3-2	Applicant for	
II-3-4	Name (LAST, First)	
II-3-5	Address	
II-3-6	State of nationality	
II-3-7	State of residence	
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	TSUKUMI, Hajime
IV-1-2	Address	SVAX TS Bldg., 22-12, Toranomon 1-chome, Minato-ku, Tokyo 1050001 Japan
IV-1-3	Telephone No.	03-3502-7213
IV-1-4	Facsimile No.	03-3502-7218
IV-1-5	e-mail	ip-firm.fp@tsukumi.gr.jp
IV-1-6	Agent's registration No.	100078662
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.8(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	01 August 2003 (01.08.2003)
VI-1-2	Number	60/491,523
VI-1-3	Country	US
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	44	-
IX-3	Claims	13	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	62	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	patent revenue stamps	
IX-18	other	certificate of payment of search fee	
IX-18	other	certificate of payment of international fee	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-39	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	TSUKUMI, Hajime	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

12

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

COMPUESTOS NOVEDOSOS

CAMPO TECNICO

5 La presente invención se relaciona con un compuesto novedoso que tiene una actividad inhibidora contra el transportador de glucosa dependiente del sodio (SGLT) que está presente en el intestino o el riñón.

TECNICA ANTECEDENTE

10

Aunque la terapia de dieta y la terapia de ejercicio son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus, cuando estas terapias no controlan suficientemente las condiciones de los pacientes, se utiliza adicionalmente insulina o un agente antidiabético oral. En la presente, se han
15 utilizado como un agente antidiabético los compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, agentes que mejoran la resistencia a la insulina e inhibidores de la α -glucosidasa. Sin embargo, estos agentes antidiabéticos tienen varios efectos laterales. Por ejemplo, los compuestos de biguanida causan acidosis láctica, los compuestos de sulfonilurea causan hipoglucemia
20 significativa, los agentes que mejoran la resistencia a la insulina causan edema y falla cardíaca y los inhibidores de la α -glucosidasa causan distensión abdominal y diarrea. Bajo tales circunstancias, se desea desarrollar fármacos novedosos para el tratamiento de la diabetes mellitus que no tengan tales efectos laterales.

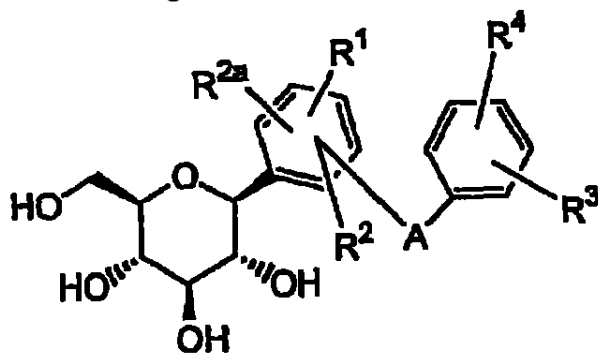
Recientemente, se ha reportado que la hiperglucemia participa en el inicio y el daño progresivo de la diabetes mellitus, es decir, la teoría de la toxicidad de la glucosa. Esto es, la hiperglucemia crónica conduce a la disminución de la secreción de insulina y además a la disminución de la sensibilidad a la insulina, y como resultado, la concentración de glucosa en la sangre se incrementa de manera que la diabetes mellitus se autoexacerba [véase, Diabetologia, vol. 28, p. 119 (1985); Diabetes Care, vol. 13, p. 610 (1990), etc.]. Por lo tanto, tratando la hiperglucemia, el ciclo de autoexacerbación anteriormente mencionado se interrumpe, de manera que la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus se hace posible.

Como uno de los métodos para tratar la hiperglucemia, se considera excretar una cantidad en exceso de glucosa directamente en la orina, de manera que la concentración de glucosa en la sangre se normaliza. Por ejemplo, al inhibir el transportador de la glucosa dependiente del sodio presente en el túbulo proximal convoluto del riñón, se inhibe la reabsorción de glucosa en el riñón, mediante lo cual la excreción de la glucosa en la orina se fomenta, de manera que el nivel de glucosa en la sangre disminuye. De hecho, se ha confirmado que mediante la administración subcutánea continua de floricina que tiene una actividad inhibidora del SGLT para los modelos animales diabéticos, la hiperglucemia se normaliza y por lo tanto, el nivel de glucosa en la sangre se mantiene normal durante un tiempo largo, de manera que la secreción de insulina y la resistencia a la insulina se mejoran [véase, Journal of Clinical Investigation, vol. 79, p. 1510 (1987); *ibid.*, vol. 80, p. 1037 (1987); *ibid.*, vol. 87, p. 561 (1991), etc.].

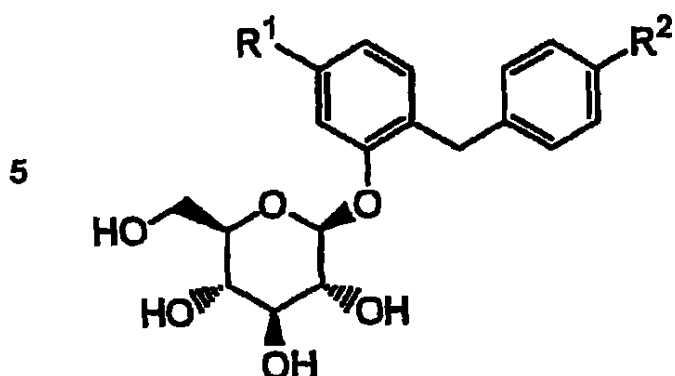
Además, tratando los modelos animales diabéticos con los agentes inhibidores del SGLT durante un tiempo largo, la respuesta de secreción a la insulina y la sensibilidad a la insulina de los animales se mejora sin incurrir en cualesquier efectos adversos en el riñón o desequilibrio en los niveles de electrolitos en la sangre, y como resultado, se evita el inicio y el progreso de la nefropatía diabética y la neuropatía diabética [véase, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, p. 5311 (1999); British Journal of Pharmacology, vol. 132, p. 578 (2001), etc.].

De lo anterior, puede esperarse que los inhibidores del SGLT mejoren la secreción de insulina y la resistencia a la insulina mediante la disminución del nivel de glucosa en la sangre en pacientes diabéticos, y además, prevenir el inicio y el progreso de la diabetes mellitus y las complicaciones diabéticas.

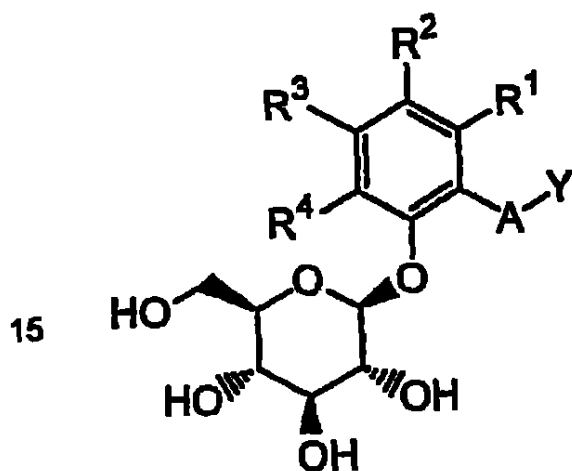
La WO 01/27128 describe un compuesto de arilo C-glucósido que tiene la siguiente estructura.



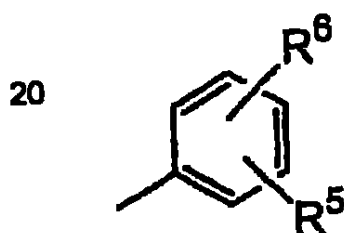
La WO 01/68660 describe un compuesto de aril O-glucósido que tiene la siguiente estructura.



La WO 01/74834 describe un compuesto de aril O-glucósido de la siguiente fórmula.

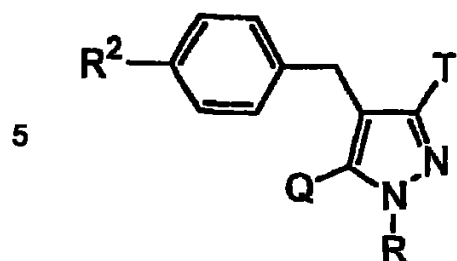


en donde Y es un grupo de la fórmula:

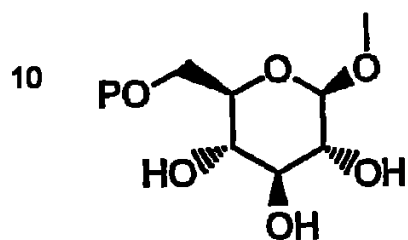


o un grupo heteroarilo.

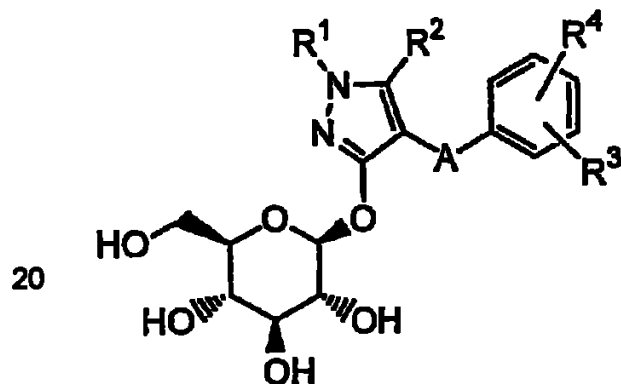
La WO 02/53573 describe un compuesto de O-pirazol glucósido de la siguiente fórmula.



en donde T o Q es la fórmula:

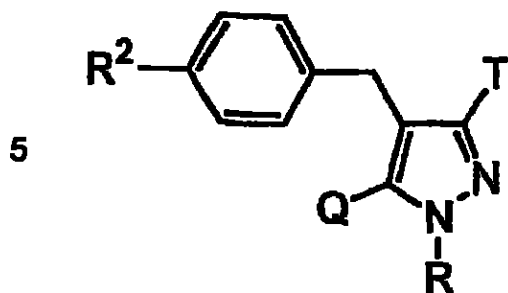


La WO 03/020737 describe un compuesto de O-pirazol glucósido de la siguiente fórmula.

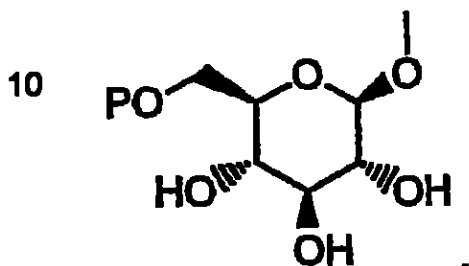


fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido opcionalmente, o (3) el Anillo A es un anillo heterobicclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, en donde el grupo -NR- y el

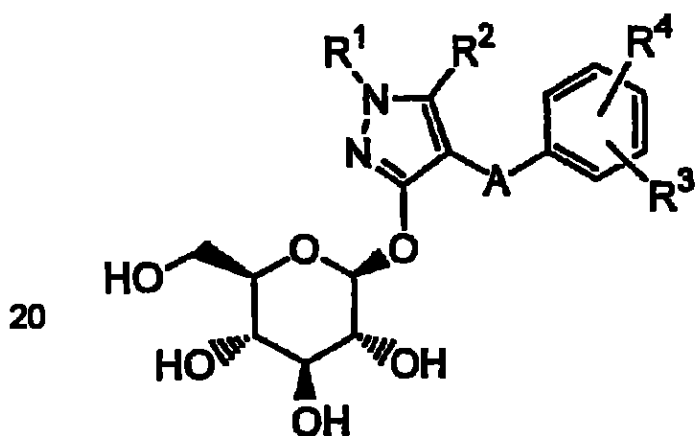
La WO 02/53573 describe un compuesto de O-pirazol glucósido de la siguiente fórmula.



en donde T o Q es la fórmula:



La WO 03/020737 describe un compuesto de O-pirazol glucósido de la siguiente fórmula.

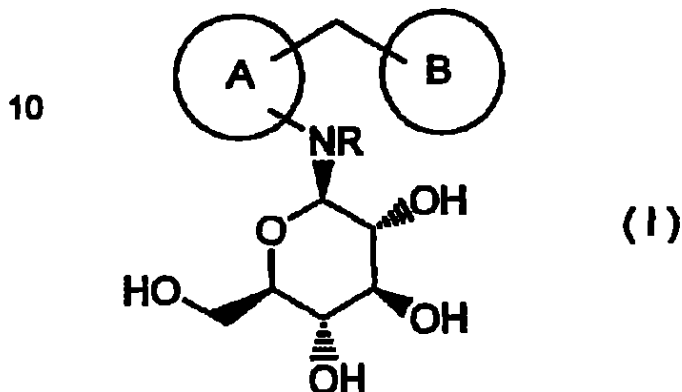


Estos compuestos se describen por ser útiles como un inhibidor del SGLT en la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus, etc.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con un compuesto de N-glucósido de la siguiente fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.



15

en donde el Anillo A y el Anillo B son, (1) el Anillo A es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido opcionalmente, (2) el Anillo A es un anillo de benceno sustituido opcionalmente, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido opcionalmente, o (3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, en donde el grupo -NR- y el

20

grupo $-CH_2-$ están ambos en el mismo anillo del anillo heterobícíclico fusionado no saturado, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, un anillo heterobícíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido
5 opcionalmente; y R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcanilo inferior o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

El compuesto de fórmula I exhibe una actividad inhibidora contra el transportador de glucosa dependiente del sodio que está presente en el intestino y el riñón de especies de mamíferos, y es útil en el tratamiento de la
10 diabetes mellitus o las complicaciones diabéticas tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, curación retardada de las heridas.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

15

De aquí en adelante, el presente compuesto (I), se ilustra con más detalle.

Las definiciones de cada término utilizado en la descripción de la presente invención, se listan a continuación.

20

El "átomo de halógeno" o el "halo" significan cloro, bromo, flúor y yodo, y el cloro y el flúor son los preferidos.

El "grupo alquilo" significa una cadena de hidrocarbóno saturada monovalente, lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6

átomos de carbono es el preferido, y el grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es el más preferido. Los ejemplos de los mismos son un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo t-butilo, un grupo isobutilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo heptilo, un grupo 4,4-dimetilpentilo, un grupo octilo, un grupo 2,2,4-trimetilpentilo, un grupo nonilo, un grupo decilo y varios isómeros de cadena ramificada de los mismos. Además, el grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes como se lista a continuación, si es necesario.

El "grupo alquileo" o el "alquileo" significa una cadena de hidrocarburo divalente saturada lineal o ramificada, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es el preferido, y el grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, es el más preferido. Los ejemplos de los mismos son un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo trimetileno, etc. Si es necesario, el grupo alquileo puede, opcionalmente estar sustituido en la misma manera como se mencionó anteriormente en el "grupo alquilo".

En donde los grupos alquileo como se definió anteriormente, unen dos diferentes átomos de carbono del anillo de benceno, forman un carbociclo anelado de cinco, seis o siete miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos y pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes definidos a continuación.

El "grupo alquenilo" significa una cadena de hidrocarbano monovalente lineal o ramificada, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo alquenilo preferido es un grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos ya que el grupo alquenilo tiene por lo menos dos átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos son un grupo vinilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo 3-pentenilo, un grupo 2-hexenilo, un grupo 3-hexenilo, un grupo 2-heptenilo, un grupo 3-heptenilo, un grupo 4-heptenilo, un grupo 3-octenilo, un grupo 3-nonenilo, un grupo 4-decenilo, un grupo 3-undecenilo, un grupo 4-dodecenilo, un grupo 4,8,12-tetradecatrienilo, etc. El grupo alquenilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

El "grupo alquenileno" significa una cadena de hidrocarbano divalente lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono es el preferido, y el grupo alquenileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono es el más preferido. Los ejemplos de los mismos son un grupo vinileno, un grupo propenileno, un grupo butadienileno, etc. Si es necesario, el grupo alquileno puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

En donde los grupos alquenileno como se definió anteriormente, unen dos diferentes átomos de carbono del anillo de benceno, forman un carbociclo anelado de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo de benceno fusionado), junto con los átomos de carbono a los cuales están
5 unidos y pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes definidos a continuación.

El "grupo alquinilo" significa una cadena de hidrocarburo monovalente lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace. El grupo alquinilo preferido es un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena
10 ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono ya que el grupo alquelinilo tiene por lo menos dos átomos de carbono y el grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono ya que el grupo alquelinilo tiene por lo menos dos átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos son un grupo 2-propinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 2-butinilo,
15 un grupo 4-pentinilo, un grupo 3-pentinilo, un grupo 2-hexinilo, un grupo 3-hexinilo, un grupo 2-heptinilo, un grupo 3-heptinilo, un grupo 4-heptinilo, un grupo 3-octinilo, un grupo 3-noninilo, un grupo 4-decinilo, un grupo 3-undecinilo, un grupo 4-dodecinilo, etc. El grupo alquinilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a
20 continuación, si es necesario.

El "grupo cicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico monovalente saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y el grupo hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono es el más preferido. Los ejemplos de los mismos son un

grupo alquilo monocíclico y un grupo alquilo bicíclico tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo ciclodecilo, etc. Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. El grupo cicloalquilo puede estar condensado opcionalmente con un anillo de hidrocarbano saturado o un anillo de hidrocarbano no saturado (el anillo de hidrocarbano saturado y el anillo de hidrocarbano no saturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario).

El "grupo cicloalquilideno" significa un anillo de hidrocarbano monocíclico o bicíclico divalente saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y el grupo hidrocarbano monocíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono es el preferido. Los ejemplos de los mismos son un grupo alquilideno monocíclico y un grupo alquilideno bicíclico tales como un grupo ciclopropilideno, un grupo ciclobutilideno, un grupo ciclopentilideno, un grupo ciclohexilideno, etc. Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo cicloalquilideno puede estar condensado opcionalmente con un anillo de hidrocarbano saturado o un anillo de hidrocarbano no saturado (el anillo de hidrocarbano saturado y el anillo de hidrocarbano no saturado puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario).

El "grupo cicloalquenilo" significa un anillo de hidrocarbano monocíclico o bicíclico monovalente no saturado, que tiene de 4 a 12 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. El grupo cicloalquenilo preferido es un grupo hidrocarbano monocíclico no saturado que tiene de 4 a 5 7 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos son los grupos alquenilo monocíclicos tales como un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclopentadienilo, un grupo ciclohexenilo, etc. Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo cicloalquenilo puede estar condensado 10 opcionalmente con un anillo de hidrocarbano saturado o un anillo de hidrocarbano no saturado (el anillo de hidrocarbano saturado y el anillo de hidrocarbano no saturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario).

15 El "grupo cicloalquinilo" significa un anillo de hidrocarbano monocíclico o bicíclico no saturado que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, y que tiene al menos un triple enlace. El grupo cicloalquinilo preferido es un grupo hidrocarbano monocíclico no saturado que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos son los grupos alquinilo monocíclicos 20 tales como un grupo ciclooctinilo, un grupo ciclodecinilo. Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo cicloalquinilo puede estar condensado opcionalmente con un anillo de hidrocarbano saturado o un anillo de hidrocarbano no saturado (el anillo de hidrocarbano saturado y el anillo de

28
15

hidrocarbano no saturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario).

El "grupo arilo" significa un grupo hidrocarbano aromático monocíclico o bicíclico monovalente que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos son un grupo fenilo, un grupo naftilo (incluyendo un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo). Estos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario. Además, el grupo arilo puede estar condensado opcionalmente con un anillo de hidrocarbano saturado o un anillo de hidrocarbano no saturado (el anillo de hidrocarbano saturado y el anillo de hidrocarbano no saturado pueden tener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO o SO₂ dentro del anillo, si es necesario).

El "anillo monocíclico, heterocíclico no saturado" significa un anillo de hidrocarbano monocíclico no saturado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el preferido es un anillo de hidrocarbano no saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos de los mismos son piridina, pirimidina, piracina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, tetrazol, etc. Entre ellos, la piridina, pirimidina, piracina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol y tiazol pueden utilizarse de manera preferida. El "anillo monocíclico,

heterocíclico no saturado" incluye posibles N o S óxidos de los mismos. Además, el "anillo monocíclico, heterocíclico no saturado" puede estar sustituido opcionalmente por 1-4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

5 El "anillo heterobícíclico no saturado fusionado" significa un anillo de hidrocarbano saturado o no saturado, condensado con el "anillo monocíclico, heterocíclico no saturado", en donde el anillo de hidrocarbano saturado y el anillo de hidrocarbano no saturado pueden contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, o un átomo de
10 azufre dentro del anillo, si es necesario. El "anillo heterobícíclico no saturado, fusionado" incluye, por ejemplo, benzotiofeno, indol, etc., y también incluye posibles N o S óxidos de los mismos. Además, el "anillo heterobícíclico no saturado, fusionado" incluye el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado sustituido con un grupo alquileo. El anillo heterobícíclico no saturado,
15 fusionado puede estar sustituido opcionalmente por 1-4 sustituyentes como se menciona a continuación, si es necesario.

El "heterociclilo" significa un grupo monovalente del anillo monocíclico, heterocíclico no saturado mencionado anteriormente o un anillo heterobícíclico no saturado, fusionado y un grupo monovalente de la versión
20 saturada del anillo monocíclico, heterocíclico no saturado mencionado anteriormente o el anillo heterobícíclico no saturado, fusionado. Si es necesario, el heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes como se menciona a continuación.

El "grupo alcoxi" significa uno formado por la unión de un "grupo alquilo" a un átomo de oxígeno.

El sustituyente de cada grupo anterior incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiliniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanilo, un grupo alquencilcarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquencilcarbonilo, un grupo cicloalquilinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcóxycarbonilo, un grupo alquenciloxycarbonilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo cicloalquiloxycarbonilo, un grupo cicloalquenciloxycarbonilo, un grupo cicloalquiliniloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo heterocicliloxycarbonilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquencilcarboniloxi, un grupo alquilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquencilcarboniloxi, un grupo cicloalquilinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterociclilcarboniloxi, un grupo alquitio, un grupo alquenciltio, un grupo alquilnitio, un grupo cicloalquitio, un grupo cicloalquenciltio, un grupo

cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterocidiltio, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono o dialcanoilamino, un grupo mono o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo mono o diarilcarbamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterocidilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterocidilsulfonilo. Cada grupo como se mencionó anteriormente puede estar sustituido opcionalmente por estos sustituyentes.

Además, los términos tales como un grupo haloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo haloalcoxi, un grupo haloalcoxi inferior, o un grupo halofenilo, o un grupo haloheterociclilo significan un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo, o un grupo heterociclilo (de aquí en adelante, referido como un grupo alquilo, etc.), que están sustituidos por uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Los preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por 1 a 7 átomos de halógeno, y los más preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por 1 a 5 átomos de halógeno. De manera similar, los términos tales como un grupo hidroxialquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialcoxi, un grupo hidroxialcoxi inferior significan un

grupo alquilo, etc., que están sustituidos por uno o más grupos hidroxil. Los preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por 1 a 4 grupos hidroxil, y los más preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por 1 a 2 grupos hidroxil. Además, los términos tales como un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxialquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxialcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior significa un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por uno o más grupos alcoxi. Los preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por 1 a 4 grupos alcoxi, y los más preferidos son un grupo alquilo, etc., que están sustituidos por 1 a 2 grupos alcoxi.

Los términos "arilalquilo" y "arilalcoxi", como se utilizan solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos alquilo y alcoxi como se describió anteriormente, que tienen un sustituyente arilo.

El término "inferior" utilizado en las definiciones para las fórmulas en la presente especificación, significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se defina de otra manera.

El "profármaco" significa un éster o un carbonato, el cual se forma haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxil del compuesto de la fórmula I con un agente de acilación sustituido por un alquilo, un alcoxi o un arilo, mediante un método convencional para producir un acetato, pivalato, carbonato de metilo, benzoato, etc. Además, el profármaco incluye también un éster o una amida, la cual se forma de manera similar haciendo reaccionar

uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula I con un α -aminoácido o un β -aminoácido, etc., utilizando un agente de condensación mediante un método convencional.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I incluye, por ejemplo, una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio, etc.; una sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio, etc.; una sal con zinc o aluminio; una sal con una base orgánica tal como amonio, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N-metil glucosamina, trietanolamina y deshidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido masónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, etc.; o una sal con un aminoácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

El compuesto de la presente invención también incluye una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Por ejemplo, el presente compuesto puede opcionalmente, tener uno o más centros asimétricos en un átomo de carbono que contiene cualesquier sustituyentes. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula I puede existir en la forma de un enantiómero o de diastereómero, o una mezcla de los mismos. Cuando el presente compuesto contiene un doble enlace, el presente

compuesto puede existir en la forma de isomerismo geométrico (compuesto cis, compuesto trans), y cuando el presente compuesto contiene un enlace no saturado tal como un carbonilo, entonces el presente compuesto puede existir en la forma de un tautómero, y el presente compuesto también incluye estos
5 isómeros o una mezcla de los mismos. El compuesto de inicio en la forma de una mezcla racémica, enantiómero o diastereómero puede utilizarse en el procedimiento para preparar los presentes compuestos. Cuando el presente compuesto se obtiene en la forma de un diastereómero o enantiómero, éste puede separarse mediante un método convencional tal como cromatografía o
10 cristalización fraccionada.

Además, el presente compuesto (I) incluye una sal, hidrato, solvato o polimorfismo intramolecular del mismo.

El anillo monocíclico, heterocíclico no saturado sustituido opcionalmente de la presente invención incluye un anillo monocíclico,
15 heterocíclico no saturado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo
20 cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo

cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alqueniloxycarbonilo, un grupo alquiniloxycarbonilo, un grupo cicloalquiloxycarbonilo, un grupo

5 cicloalqueniloxycarbonilo, un grupo cicloalquiniloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo heterocicliloxycarbonilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo

10 heterociclilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociclitio, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono o dialcanoilamino, un grupo mono o dialcoxycarbonilamino, un grupo mono o diarilcarbonilamino, un grupo

15 alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo mono o diarilcarbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un

20 grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocicilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo

arilsulfonilo y un grupo heterociclilsulfonilo, en donde cada sustituyente puede además, estar sustituido opcionalmente por estos sustituyentes.

El anillo heterobicíclico no saturado, fusionado sustituido opcionalmente de la presente invención incluye un anillo heterobicíclico no saturado fusionado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterociclilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo

alquiniltio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquiniltio, un grupo ariltio, un grupo heterociciltio, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono o dialcanoilamino, un grupo mono o dialcoxycarbonilamino, un grupo mono o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo mono o diarilcarbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquenilsulfinilo, un grupo alquinilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquenilsulfinilo, un grupo cicloalquinilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilsulfonilo, un grupo alquinilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterociclilsulfonilo, en donde cada sustituyente puede además, estar sustituido opcionalmente por estos sustituyentes.

El anillo de benceno sustituido opcionalmente de la presente invención incluye un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo arilo, un grupo heterociclilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueniloxi, un grupo alquiniloxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo cicloalqueniloxi, un grupo

cicloalquiniloxi, un grupo ariloxi, un grupo heterocicliloxi, un grupo alcanilo, un grupo alquenilcarbonilo, un grupo alquinilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo cicloalquenilcarbonilo, un grupo cicloalquinilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alqueniloxicarbonilo, un grupo alquiniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo cicloalqueniloxicarbonilo, un grupo cicloalquiniloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo heterocicliloxicarbonilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquenilcarboniloxi, un grupo alquinilcarboniloxi, un grupo cicloalquilcarboniloxi, un grupo cicloalquenilcarboniloxi, un grupo cicloalquinilcarboniloxi, un grupo arilcarboniloxi, un grupo heterociclilcarboniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alqueniltio, un grupo alquinitio, un grupo cicloalquiltio, un grupo cicloalqueniltio, un grupo cicloalquinitio, un grupo ariltio, un grupo heterocicliltio, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono o dialcanoilamino, un grupo mono o dialcoxicarbonilamino, un grupo mono o diarilcarbonilamino, un grupo alquilsulfinilamino, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfinilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo mono o diarilcarbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquensulfinilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo cicloalquensulfinilo, un grupo cicloalquilsulfinilo, un grupo arilsulfinilo, un grupo heterociclilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquensulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo cicloalquilsulfonilo, un

grupo cicloalquenilsulfonilo, un grupo cicloalquinilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo heterocíclicilsulfonilo, un grupo alquileo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxi y un grupo alquenileno, en donde cada sustituyente puede además, estar sustituido opcionalmente por estos

5 sustituyentes. Además, el anillo de benceno sustituido opcionalmente incluye un anillo de benceno sustituido con un grupo alquileo para formar un carbociclo anelado junto con los átomos de carbono a los cuales se une, y también incluye un anillo de benceno sustituido con un grupo alquenileno para formar un carbociclo anelado tal como un anillo de benceno fusionado y un

10 anillo de ciclopentadieno fusionado junto con los átomos de carbono a los cuales está unido.

El anillo monocíclico, heterocíclico no saturado sustituido opcionalmente es, de manera preferida, un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes

15 seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un

20 grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoil, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquiltio, un

grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo.

5 El anillo heterobicclico no saturado fusionado sustituido
opcionalmente es, de manera preferida, un anillo heterobicclico no saturado
fusionado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes
seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo
hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo
haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo
10 alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un
grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un
grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo
nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino,
un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un
15 grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoil, un
grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquiltio, un
grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo
sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo heterociclilo y un
grupo oxo.

20 El anillo de benceno sustituido opcionalmente es, de manera
preferida, un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por
1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de
halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo
haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo

alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, 5 un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o 10 dialquilsulfamoilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxo y un grupo alquenileno.

En una modalidad preferida de la presente invención, el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado opcionalmente es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado que puede estar sustituido 15 opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un 20 grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo

fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo;

5 el anillo heterobicclico no saturado fusionado sustituido opcionalmente es un anillo heterobicclico no saturado fusionado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfino, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo; y

20 el anillo de benceno sustituido opcionalmente es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfino, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo

mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenos y un grupo alquilenilo;

5 en donde cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente en el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, el anillo heterobícíclico no saturado fusionado y el anillo de benceno pueden, además estar sustituidos por 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo
10 alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilenidoxi y un grupo oxo.

En una modalidad más preferida de la presente invención, el
15 anillo monocíclico, heterocíclico no saturado sustituido opcionalmente es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un
20 grupo alcóxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo;

el anillo heterobícíclico no saturado fusionado sustituido opcionalmente es un anillo heterobícíclico no saturado fusionado que puede

estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo
5 alcóxicarbonilo, un grupo carbamilo, un grupo mono o dialquilcarbamilo, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo; y

el anillo de benceno sustituido opcionalmente es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo
10 hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitrilo, un grupo alquilo, un grupo alquénilo, un grupo alquínilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidimetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamilo, un grupo mono o
15 dialquilcarbamilo, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquénico y un grupo alquénico;

en donde cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente en el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, el anillo heterobicíclico no saturado fusionado y el anillo de benceno pueden, además
20 estar sustituidos por 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o

dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxi, un grupo alquilenoxi y un grupo alcoxicarbonilo.

En otra modalidad más preferida de la presente invención, el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por

5 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo

10 amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo

15 alquenileno, y

el Anillo B es un anillo de benceno, que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo,

20 un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo

alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenos y un grupo alquilenos;

5 en donde el sustituyente en el Anillo A y el Anillo B puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilenodioxo, un grupo
10 alquilenodioxo y un grupo alcoxycarbonilo.

En una modalidad más preferida adicional de la presente invención, el Anillo A es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un
15 grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo, o el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo fenilo;

20 el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo haloalcoxi inferior; un grupo mono o dialquilamino inferior; un grupo fenilo sustituido opcionalmente

por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo sustituido opcionalmente por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; o un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo inferior; un grupo fenilalquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo haloalcoxi inferior; un grupo mono o dialquilamino inferior; un grupo fenilo sustituido opcionalmente por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior; y un grupo heterociclilo sustituido opcionalmente por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo mono o dialquilamino inferior.

En el presente compuesto, el patrón de sustitución del grupo -NR- y el grupo metileno en el Anillo A es, de manera preferida orto (sustitución 1,2) o meta (sustitución 1,3).

Además, el compuesto preferido es el compuesto de la fórmula I, en donde el grupo metileno está unido en la posición 3 al grupo -NR- en el Anillo A; el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un

grupo alcoxi inferior y un grupo fenilo; y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado de 5 ó 6 miembros que pueda estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo mono o dialquilaminofenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcoxiheterociclilo inferior y un grupo mono o dialquilaminoheterociclilo inferior.

Otro compuesto preferido es el compuesto de la fórmula I, en donde el grupo metileno está unido en la posición 3 al grupo -NR- en el Anillo A; el Anillo A es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado de 5 ó 6 miembros que pueda estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo; y el Anillo B es un anillo de benceno que está sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo y un grupo alquilheterociclilo inferior.

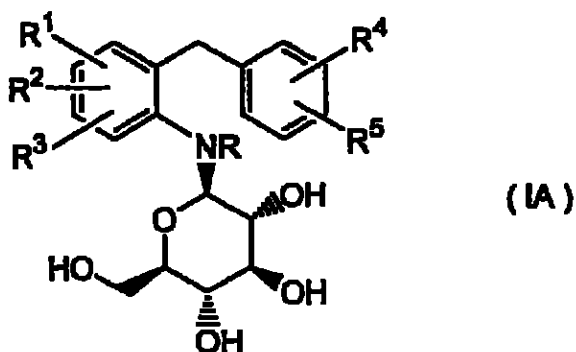
Otro compuesto preferido adicional es el compuesto de la fórmula I, en donde el grupo metileno está unido en la posición 3 al grupo -NR- en el Anillo A; el Anillo A es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado de 5 ó 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado de 5 ó 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo y un grupo alquilheterociclilo inferior.

Un compuesto más preferido adicional es el compuesto de la fórmula I, en donde el grupo metileno está unido en la posición 3 al grupo -NR- en el Anillo A; el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior y un grupo fenilo; y el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo

inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo metilendioxfenilo, un grupo etilenoxifenilo, un grupo mono o dialquilaminofenilo inferior, un grupo heterocíclico, un grupo haloheterocíclico y un grupo alquilheterocíclico inferior.

En estos compuestos preferidos, el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado es, de manera preferida, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, piracina, dihidroisoxazol, dihidropiridina o tiazol, y el anillo heterobicíclico no saturado fusionado es, de manera preferida indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, tienotiofeno o dihidroisoquinolina.

La modalidad preferida de la presente invención es el compuesto de la siguiente fórmula IA:



en donde R^1 , R^2 y R^3 , son de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo

- hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo fenilo, un grupo fenilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un
- 5 grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoil, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo fenilsulfonilo;
- 10 R^4 y R^5 son de manera independiente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxi; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxi; un grupo hidroxialcoxi; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un
- 15 grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo cicloalquenilo; un grupo cicloalquiloxi; un grupo feniloxi; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono o dialquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxycarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono o dialquilcarbamoilo; un grupo alcanoil; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo
- 20 fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo sustituido opcionalmente por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilendioxo, un grupo alquilenoxi o un grupo mono o dialquilamino; o un grupo heterociclilo sustituido opcionalmente

por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, o un grupo haloalcoxi, o R^4 y R^5 están combinados con otros en las terminales del mismo para formar un grupo alquileno, y otros símbolos como se definió anteriormente.

5 Entre los compuestos de la fórmula IA anterior, los compuestos preferidos son el compuesto de la fórmula IA, en donde R^1 , R^2 y R^3 son de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo
10 alcoxi inferior, un grupo cicloalcoxi, un grupo haloalcoxi inferior o un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior;

R^4 y R^5 son de manera independiente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior; un grupo fenilalquilo inferior, un grupo fenilo sustituido opcionalmente por un
15 átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi, o un grupo mono o dialquilamino inferior, o un grupo heterociclilo sustituido opcionalmente por un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior, o R^4 y R^5 están combinados con otros en las terminales del mismo
20 para formar un grupo alquileno.

 Entre ellos, el preferido es un compuesto en donde R^1 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno, R^4 es un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilo sustituido opcionalmente por

un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo mono o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo sustituido opcionalmente por un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, y R⁵ es un átomo de hidrógeno.

Especialmente preferido es un compuesto en donde el grupo heterociclilo es un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piracinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo o un grupo quinolilo.

El compuesto (I) de la presente invención exhibe una excelente actividad inhibidora contra el transportador de glucosa dependiente del sodio, y un excelente efecto de disminución de la glucosa en la sangre. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus (diabetes mellitus del tipo 1 y del tipo 2, etc.), o complicaciones diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, o es útil en el tratamiento de la hiperglucemia postprandial.

El compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse ya sea oral o parenteralmente, y puede utilizarse en la forma de una preparación farmacéutica adecuada. La preparación farmacéutica adecuada para la administración oral incluye, por ejemplo, una preparación sólida tal como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos, etc., o preparaciones en solución, preparaciones en suspensión o preparaciones en emulsión, etc. La preparación farmacéutica adecuada para la administración parenteral incluye,

por ejemplo, supositorios; preparaciones para inyección y preparaciones de gotero intravenoso utilizando agua destilada para inyección, solución de suero fisiológico o solución acuosa de glucosa; o preparaciones inhaladas.

La dosificación del presente compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con las
5 rutas de administración, la edad, el peso corporal, las condiciones del paciente, o los tipos y severidad de una enfermedad a ser tratada, y está usualmente en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 50 mg/kg/día, de manera preferida en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 30 mg/kg/día.

10 El compuesto de la fórmula I puede utilizarse, si es necesario, en combinación con uno o más de otros agentes antidiabéticos, y/o uno o más agentes para el tratamiento de otras enfermedades. El presente compuesto y estos otros agentes pueden administrarse en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o mediante inyección.

15 Los otros agentes antidiabéticos incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos o antihiper glucémicos incluyendo la insulina, secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina, u otros agentes antidiabéticos que tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición del SGLT, y 1, 2, 3 ó 4 de estos otros agentes antidiabéticos pueden utilizarse de manera preferida.

20 Los ejemplos concretos de los mismos son compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, inhibidores de la α -glucosidasa, agonistas de PPAR γ (por ejemplo, compuestos de tiazolidindiona), agonistas duales de PPAR α/γ , inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4), compuestos de mitiglinida y/o compuestos de nateglinida e insulina, péptido-1 similar al

glucagon (GLP-1), inhibidores del PTP1B, inhibidores de la glucógeno fosforilasa y/o inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa.

Los agentes para el tratamiento de otras enfermedades incluyen, por ejemplo, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente
5 antiplaquetario, un agente antiaterosclerótico y/o un agente hipolipídico.

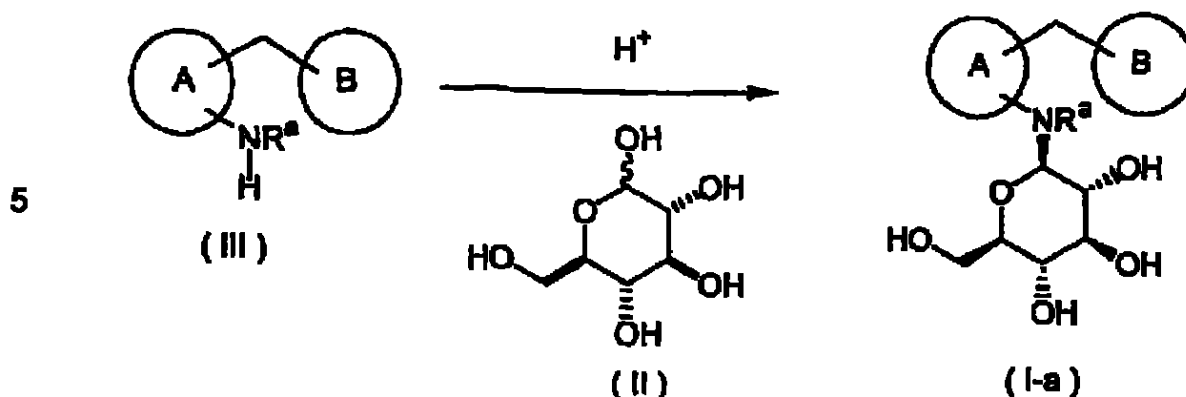
Los inhibidores del SGLT de la fórmula I pueden utilizarse en combinación con agentes para el tratamiento de complicaciones diabéticas, si es necesario. Estos agentes incluyen, por ejemplo, inhibidores de PKC y/o inhibidores de ACE.

10 La dosificación de estos agentes puede variar de acuerdo con la edad, el peso corporal y las condiciones de los pacientes y las rutas de administración, las formas de dosificación, etc.

Estas composiciones farmacéuticas puede administrarse oralmente a especies de mamíferos incluyendo seres humanos, simios, perros, etc., por ejemplo, en la forma de dosificación de tableta, cápsula,
15 gránulo o polvo, o administrados parenteralmente en la forma de preparación para inyección, o intranasalmente, o en la forma de un parche transdérmico.

El presente compuesto de la fórmula (I), en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, puede prepararse mediante los
20 siguientes Esquemas de Reacción 1 ó 2.

ESQUEMA DE REACCION 1



en donde R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y los otros
10 símbolos son como se definió anteriormente.

Primero, entre los compuestos de la fórmula (I), los compuestos
de la fórmula I en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
inferior, pueden prepararse condensando el compuesto de la fórmula III y el
compuesto de la fórmula II. La reacción de condensación puede llevarse a
15 cabo en un solvente adecuado y si es necesario, en la presencia de un ácido.

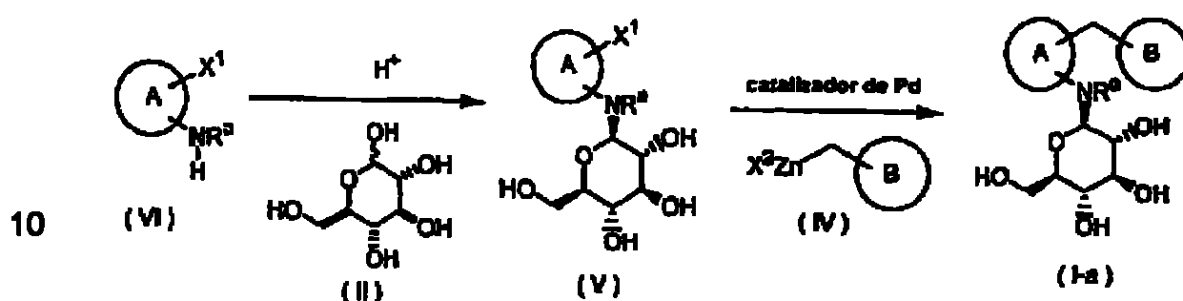
El ácido incluye ácidos convencionales utilizados en la reacción
ordinaria de intercambio de acetal, por ejemplo, cloruro de amonio, sulfato de
amonio, ácido clorhídrico, etc.

El solvente puede ser cualquier solvente inerte que no perturbe
20 la reacción, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico,
tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxi-etano, etc., alcoholes tales como
metanol, etanol, etc., agua, y si se desea, una mezcla de dos o más de estos
solventes.

Esta reacción se lleva a cabo de manera preferida con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 50°C al punto de ebullición del solvente utilizado, especialmente, de manera preferida, a una temperatura de 50 a 100°C.

5

ESQUEMA DE REACCION 2



en donde X¹ y X² son de manera independiente un átomo de halógeno, y los otros símbolos son como se definió anteriormente.

Primero, el compuesto de la fórmula V se prepara condensando el compuesto de la fórmula VI y el compuesto de la fórmula II. La reacción de condensación puede llevarse a cabo de una manera similar a la reacción en el Esquema de Reacción 1.

A continuación, el compuesto de la fórmula I puede prepararse acoplando el compuesto de la fórmula V con el compuesto de la fórmula IV en la presencia de un catalizador de paladio, y en la presencia o ausencia de un ligando de fosfina en un solvente adecuado.

El catalizador de paladio puede ser un catalizador de paladio convencional, tal como tetrakis (trifenil) fosfinapaladio (0), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), dicloruro de bis (trifenil) fosfinapaladio (II), tris

(dibencilidenacetona) dipaladio (0), complejo de cloruro de paladio (II) • 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno, etc.

El ligando de fosfina incluye, por ejemplo, compuestos de fósforo tales como trifenilfosfina, 1,2-bis(difenil-fosfino)etano, tri(2-furil)fosfina, etc.

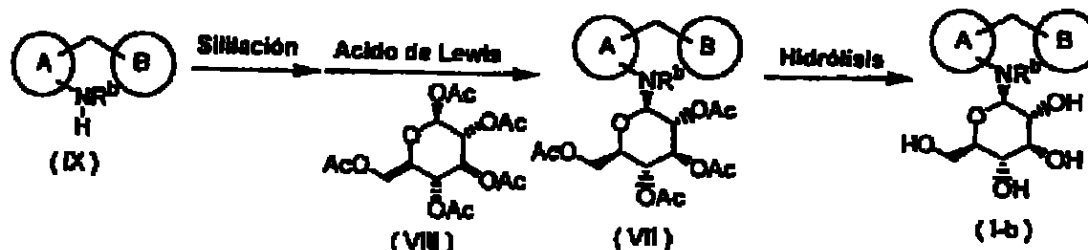
5 El solvente puede ser cualquier solvente inerte que no perturbe la reacción, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxi-etano, etc., solventes de amida tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etc., hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno,
10 xileno, etc., sulfóxido de dimetilo, agua, y si se desea, una mezcla de dos o más solventes.

Esta reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de temperatura ambiente a un punto de ebullición de la mezcla de reacción, y especialmente, de manera
15 preferida de una temperatura de temperatura ambiente a 50°C.

Además, entre los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) en donde R es un grupo alcanoilo inferior o un grupo alcóxicarbonilo inferior, puede prepararse mediante un método descrito en el siguiente Esquema de Reacción 3 ó 4.

20

ESQUEMA DE REACCION 3



5

en donde R^b es un grupo alcanoilo inferior o un grupo alcóxicarbonilo inferior, Ac es un grupo acetilo, y los otros símbolos son como se definió anteriormente.

Primero, el compuesto de la fórmula IX se silila en un solvente. A continuación, el producto se hace reaccionar además con un pentaacetato de α - o β -D-glucosa (es decir, el compuesto de la fórmula VIII) para proporcionar el compuesto de la fórmula VII. Además, el compuesto de la fórmula VII se somete a hidrólisis para proporcionar el compuesto de la fórmula 1-b.

La reacción de sililación puede llevarse a cabo tratando el compuesto con un agente sililante en un solvente. El agente sililante incluye, por ejemplo, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano, etc.

El solvente puede ser cualquier solvente inerte que no perturbe la reacción, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc., éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, etc., y si se desea, una mezcla de dos o más solventes.

Esta reacción se lleva a cabo de manera preferida bajo enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 0°C a 60°C, de manera preferida a una temperatura de temperatura ambiente a 60°C.

- 5 La reacción con el pentaacetato de α - o β -D-glucosa (es decir, el compuesto de la fórmula VIII) puede llevarse a cabo en un solvente en la presencia de un ácido de Lewis.

El ácido de Lewis incluye, por ejemplo, trifluorometansulfonato de trimetilsililo, cloruro de titanio (IV), tetracloruro de estaño, complejo de
10 trifluoruro de boro-éter dietílico.

El solvente puede ser cualquier solvente inerte que no perturbe la reacción, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc., éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-didimetoxietano, etc.,
15 acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, etc., y si se desea, una mezcla de dos o más solventes.

Esta reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 0°C a 100°C, de manera más preferida a una temperatura de temperatura ambiente a 60°C.

- 20 La hidrólisis del compuesto de la fórmula VII puede llevarse a cabo tratándolo con una base en un solvente.

La base incluye una base convencional utilizada en la hidrólisis, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio,

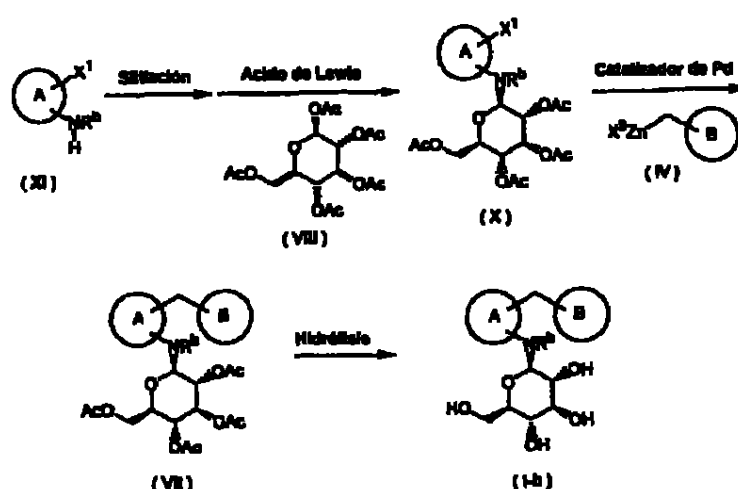
hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc., un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc.

El solvente puede ser cualquier solvente inerte que no perturbe la reacción, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, etc., éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-didimetoxietano, etc., solventes de amida tales como N,N-dimetil formamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etc., alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, etc., acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, agua, y si se desea, una mezcla de dos o más solventes.

Esta reacción se lleva a cabo de manera preferida bajo enfriamiento o con calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 0°C a 50°C, de manera más preferida, a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente.

15

ESQUEMA DE REACCION 4



20

en donde los símbolos son como se definió anteriormente.

Primero, el compuesto de la fórmula XI se silila en un solvente, y el producto así obtenido se hace reaccionar con pentaacetato de α - o β -D-glucosa en la presencia de un ácido de Lewis para proporcionar el compuesto de la fórmula X. Además, el compuesto de la fórmula X se acopla con el compuesto de la fórmula IV en la presencia de un catalizador de paladio, y en la presencia o ausencia de un ligando de fosfina, en un solvente adecuado para proporcionar el compuesto de la fórmula VII, el cual se somete a hidrólisis para proporcionar el compuesto de la fórmula I-b.

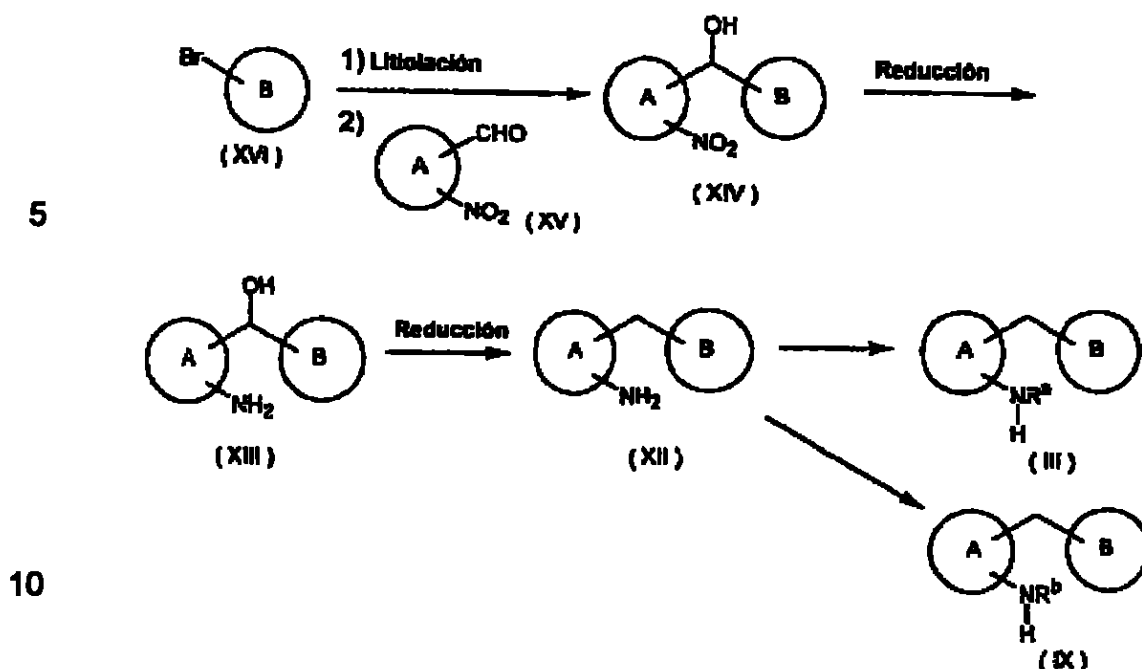
La reacción de sililación del compuesto de la fórmula XI, y la reacción del compuesto sililado con el pentaacetato de α - o β -D-glucosa puede llevarse a cabo de una manera similar a la reacción en el Esquema de Reacción 3.

La reacción de acoplamiento del compuesto de la fórmula X y el compuesto de la fórmula IV puede llevarse de una manera similar a la reacción en el Esquema de Reacción 2.

El paso de la hidrólisis del compuesto de la fórmula VII para proporcionar el compuesto de la fórmula I-b puede llevarse a cabo de una manera similar a aquélla en el Esquema de Reacción 3.

El compuesto de la presente invención así obtenido, puede aislarse y purificarse mediante un método convencional, bien conocido en la química orgánica, tal como recristalización, cromatografía en columna, etc.

El compuesto de la fórmula III y el compuesto de la fórmula IX pueden prepararse mediante un método mostrado en el siguiente Esquema de Reacción 5, 6 ó 7.

ESQUEMA DE REACCION 5

en donde los símbolos son como se definió anteriormente.

El compuesto de la fórmula XVI se litia, y el producto se acopla con el compuesto de la fórmula XV en un solvente adecuado para proporcionar el compuesto de la fórmula XIV. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula XVI se trata con n-butilitio o t-butilitio en un solvente adecuado tal como tetrahydrofurano, éter dietílico, etc., a -78°C , y se hace reaccionar además con el compuesto de la fórmula XV.

A continuación, el compuesto de la fórmula XIV se somete a reducción para proporcionar el compuesto de la fórmula XIII. La reducción puede llevarse a cabo mediante una reducción catalítica utilizando un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio-carbono, hidróxido de paladio, etc.) en un solvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, etc.) bajo atmósfera de hidrógeno.

Además, el compuesto de la fórmula XIII se somete a reducción para proporcionar el compuesto de la fórmula XII (es decir, el compuesto de la fórmula III, en donde R es un átomo de hidrógeno). La reducción puede llevarse a cabo tratándolo con un reactivo de silano (por ejemplo, trietilsilano, 5 triisopropilsilano, etc.) en un solvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, o una mezcla de acetonitrilo/diclorometano) en la presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, tetracloruro de titanio (IV), etc.) o un ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético, etc.).

10 Finalmente, si es necesario, el compuesto de la fórmula XII se alquila para proporcionar el compuesto de la fórmula III, o el compuesto de la fórmula XII se acila para proporcionar el compuesto de la fórmula IX.

La reacción de alquilación puede llevarse a cabo utilizando un agente alquilante tal como un haluro de alquilo inferior (por ejemplo, 15 yodometano, bromoetano) en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, dimetilformamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etc.), en la presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio, etc.).

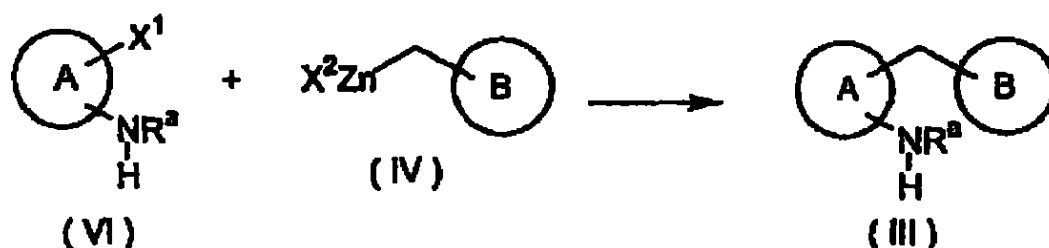
20 La reacción de acilación puede llevarse a cabo utilizando un agente acilante tal como un haluro de alcanilo inferior o un haluro de alcoxicarbonilo inferior, o un anhídrido ácido o un éster de un ácido carboxílico correspondiente al mismo, en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, etc.), en la presencia o

ausencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, etc.).

Además, el compuesto de la fórmula III en donde R es un grupo alquilo inferior puede obtenerse reduciendo el compuesto de la fórmula III en donde R es un grupo alcanoilo inferior. La reducción puede llevarse a cabo mediante un método convencional utilizando un agente reductor (hidruro de litio y aluminio, diborano, etc.) en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, etc.).

10

ESQUEMA DE REACCION 6



15

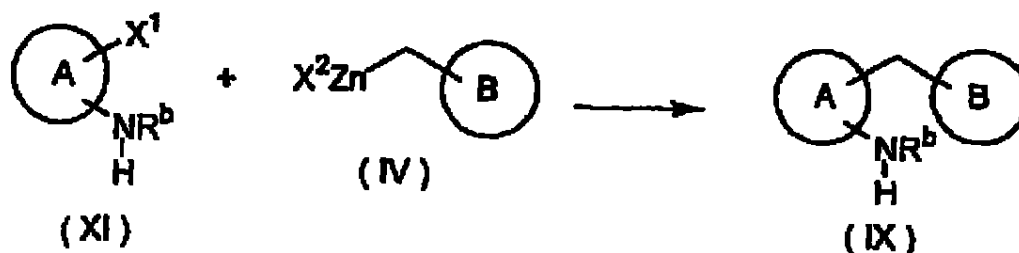
en donde los símbolos son como se definió anteriormente .

El compuesto de la fórmula III puede prepararse acoplando el compuesto de la fórmula VI con el compuesto de la fórmula IV.

La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de una manera similar a la reacción de acoplamiento del compuesto de la fórmula V y el compuesto de la fórmula IV en el Esquema de Reacción 2.

20

ESQUEMA DE REACCION 7



5

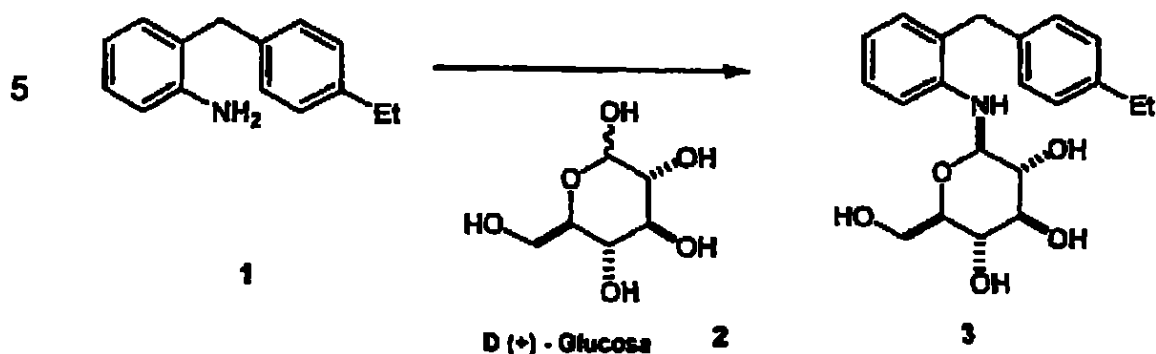
en donde los símbolos son como se definió anteriormente.

El compuesto de la fórmula IX también puede prepararse acoplando el compuesto de la fórmula XI con el compuesto de la fórmula IV.

La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de una manera similar a la reacción de acoplamiento del compuesto de la fórmula V y el compuesto de la fórmula IV en el Esquema de Reacción 2.

Los otros compuestos de inicio están comercialmente disponibles o pueden prepararse fácilmente mediante un método estándar bien conocido para alguien con experiencia ordinaria en este campo.

Aquí posteriormente, la presente invención será ilustrada por los Ejemplos, Ejemplos de Referencia, pero la presente invención no debe considerarse como limitada a los mismos.

EJEMPLO 1**2-(4-Etilbencil)-N-(β-D-glucopiranosil)anilina**

10 en donde Et es un grupo etilo.

La 2-(4-Etilbencil)anilina 1 (500 mg) se disolvió en metanol (5 ml), y a la misma se le agregaron D-(+)-glucosa 2 (516 mg) y cloruro de amonio (25 mg), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. El metanol se evaporó bajo presión reducida, y se agregó agua al residuo, y la

15 mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol=40:1-20:1) para proporcionar la 2-(4-etilbencil)-N-(β-D-glucopiranosil)anilina 3 deseada (495 mg) como cristales incoloros. APCI-

20 Masas m/Z 374 (M+H).

EJEMPLOS 2-5

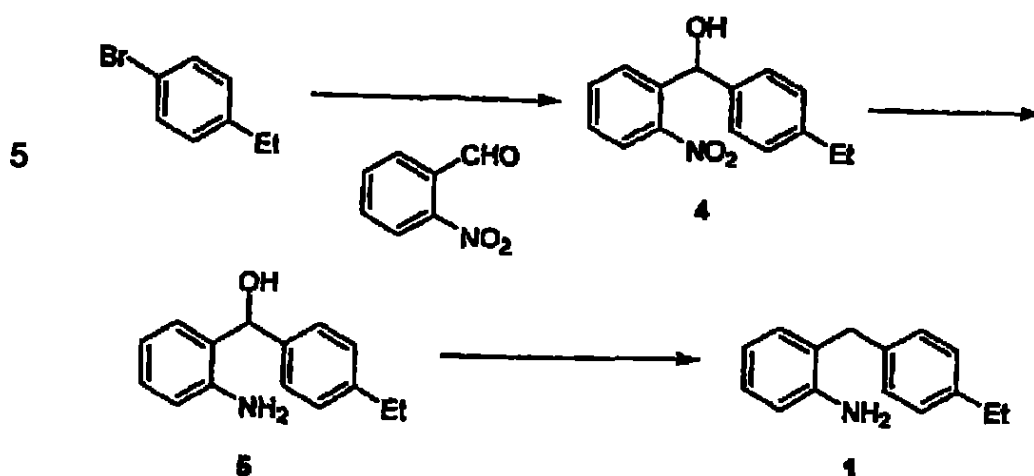
Los compuestos como se muestran en el Cuadro 1 siguiente se prepararon de una manera similar al Ejemplo 1, a partir de las materias primas correspondientes.

CUADRO 1

10

15

Ejemplos	R ¹	R ²	R ⁴	APCI-Masas (m/z)
2	H	CF ₃ -	-CH ₂ CH ₃	442 (M+H)
3	H	H	H	346 (M+H)
4	H	F	-CH ₂ CH ₃	392 (M+H)
5	F	F	-CH ₂ CH ₃	410 (M+H)

EJEMPLO DE REFERENCIA 1**2-(4-Etilbencil)anilina**

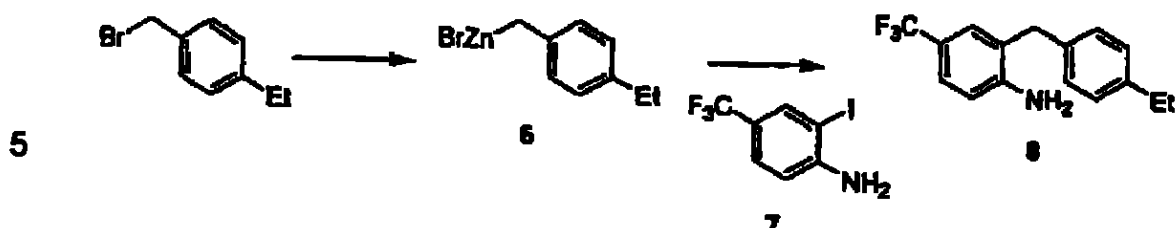
en donde los símbolos son como se definió anteriormente .

(1) Una solución del 1-bromo-4-etilbenceno (6.43 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón, y se le agregó a la misma gota a gota, n-butilitio (solución en hexano 2.6 M, 14.0 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y la solución de reacción se agregó gota a gota a una solución de o-nitrobenzaldehído (5.0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y se calentó a 0°C durante un periodo de una hora. A la mezcla se le agregó una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el compuesto 4 (2.26 g) como un aceite incoloro. APCI-Masas m/Z 275 (M+NH₄).

68

(2) El compuesto anterior 4 (1.85 g) se disolvió en etanol (74 ml), y al mismo se le agregó paladio-carbono húmedo (370 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se evaporó
5 mediante presión reducida para proporcionar el compuesto 5 (1.58 g) como un sólido incoloro. APCI-Masas m/Z 210 ($M+H-H_2O$).

(3) El compuesto anterior 5 (1.53 g) se disolvió en (45 ml), y la mezcla se enfrió a - 30°C, y se le agregó al mismo gota a gota complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (1.71 ml). A continuación, se le agregó al
10 mismo trietilsilano (2.15 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. La mezcla se calentó a 0°C durante un periodo de 30 minutos, y la mezcla se agitó además a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la mezcla se le agregó una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó
15 con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=24:1) para proporcionar la 2-(4-etilbencil)anilina 1 deseada (1.07 g) como un aceite incoloro. APCI-Masas m/Z 212 ($M+H$).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2**2-(4-Etilbencil)-4-trifluorometilaniilina**

(1) Una mezcla de polvo de zinc (817 mg) y 1,2-dibromoetano (0.044 ml) en dimetilformamida (25 ml) se agitó con calentamiento a 70°C durante 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a la misma se le agregó clorotrimetilsilano (0.050 ml), y se agitó además durante 30 minutos. A la mezcla se le agregó gota a gota una solución de bromuro de 4-etilbencilo (1.99 g) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C durante un periodo de 2 horas. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas para proporcionar una solución del compuesto 6.

15 (2) La solución anterior del compuesto 6 se mezcló con una solución de tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (140 mg), tri(2-furil)fosfina (120 mg) y 4-amino-3-yodobenzotrifluoruro 7 (1.44 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La solución de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=9:1) para proporcionar la 2-(4-etilbencil)-4-

20

trifluorometilanilina 8 deseada (866 mg) como un aceite incoloro. APCI-Masas m/Z 280 (M+H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

5

2-(4-Etilbencil)-4-fluoroanilina

(1) Una solución mezclada de 4-fluoroanilina (1.00 g), yodo (2.28 g) y sulfato de plata (2.81 g) en etanol (180 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Los materiales insolubles se filtraron, y el
10 solvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=19:1) para proporcionar la 4-fluoro-2-yodoanilina (1.16 g) como un ac ite incoloro. ESI-Masas m/Z 236 (M-H).

(2) La 4-fluoro-2-yodoanilina anterior se trató de una manera
15 similar al Ejemplo de Referencia 2 para proporcionar la 2-(4-etilbencil)-4-fluoroanilina como un polvo. APCI-Masas m/Z 230 (M+H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

3,4-Difluoro-2-(4-etilbencil)anilina

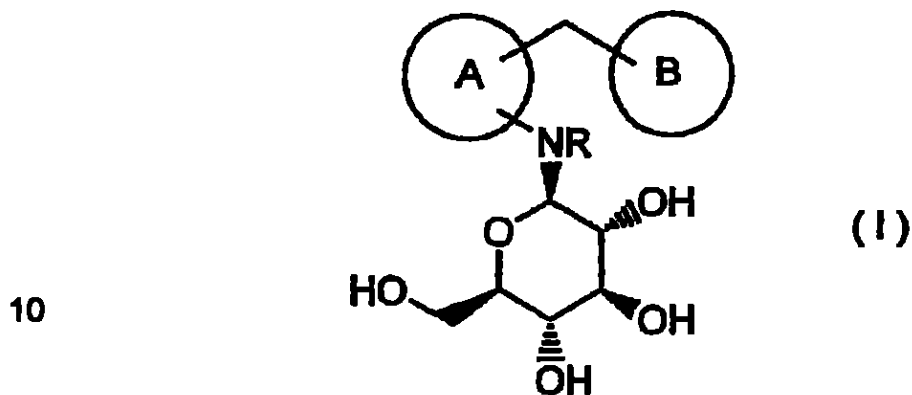
20

La 3,4,-difluoro-2-yodoanilina (véase S. Morita et al., Tetrahedron Asymmetry (1995) 6 245) se trató de una manera similar al Ejemplo de Referencia 2 para proporcionar la 3,4-difluoro-2-(4-etilbencil)anilina como un polvo. APCI-Masas m/Z 247 (M+H).

25

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de fórmula:



en donde el Anillo A y el Anillo B son, (1) el Anillo A es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido opcionalmente, (2) el Anillo A es un anillo de benceno sustituido opcionalmente, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido opcionalmente, o (3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, en donde el grupo -NR- y el grupo -CH₂- están ambos en el mismo anillo del anillo heterobicíclico no saturado fusionado, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, un anillo heterobicíclico fusionado no saturado,

25
72

sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido opcionalmente; y R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior o un grupo alcoxycarbonilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

- 5 2.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado sustituido opcionalmente es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados
- 10 del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo
- 15 anilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquiltio, un
- 20 grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo heterocidilo y un grupo oxo; el anillo heterobicíclico no saturado fusionado sustituido opcionalmente es un anillo heterobicíclico no saturado fusionado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo

que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo

5 cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un

10 grupo alquilsulfonilamino, un grupo alquiltio, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo heterocíclico, y un grupo oxo; y el anillo de benceno sustituido opcionalmente es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes

15 seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquiloxi, un

20 grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo alquiltio, un

grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquilenilo, un grupo alquilenoxi, un grupo alquilendioxi y un grupo alquenileno.

- 5 3.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado sustituido opcionalmente es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados
- 10 del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un
- 15 grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, y un grupo oxo; el anillo heterobicíclico no saturado fusionado
- 20 sustituido opcionalmente es un anillo heterobicíclico no saturado fusionado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo

alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinito, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o

5 dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo y un grupo oxo; y el anillo de benceno sustituido opcionalmente es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3

10 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinito, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o

15 dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileno, y un grupo alquenileno; en donde los sustituyentes en el anillo monocíclico, heterocíclico

20 no saturado, el anillo heterobícíclico no saturado fusionado y el anillo de benceno pueden estar sustituidos además por 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo

alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alquilendioxi, un grupo alquilenoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo fenilo y un grupo oxo.

4.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo
5 o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado
sustituido opcionalmente es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado
que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados
del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo
10 ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo,
un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo
alcanoilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo
alcanoilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo
alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un
15 grupo fenilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo; el anillo heterobícíclico no
saturado fusionado sustituido opcionalmente es un anillo heterobícíclico no
saturado fusionado que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno,
un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo
20 alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo
cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanoilo, un grupo amino, un
grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo
alcoxycarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo
carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo fenilo, un grupo

heterociclilo y un grupo oxo; y el anillo de benceno sustituido opcionalmente es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamilo, un grupo mono o dialquilcarbamilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo y un grupo alquilenilo; en donde los sustituyentes para el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, el anillo heterobícíclico no saturado fusionado y el anillo de benceno pueden estar sustituidos además por 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxi, un grupo alquilenoxi y un grupo alcóxicarbonilo.

5.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo

cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo, un grupo alquienileo y un grupo alquienileo, y el Anillo B es un anillo de benceno, que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitrilo, un grupo alquilo, un grupo alquienilo, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo alcoxi, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquilsulfamoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilo, un grupo heterociclilo, un grupo alquileo y un grupo alquienileo; en donde el sustituyente en el Anillo A y el Anillo B puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcanilo, un grupo mono o

dialquilamino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo alquilendioxo, un grupo alquilenoxo y un grupo alcocarbonilo.

6.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1, 5 caracterizado además porque el patrón de sustitución del grupo -NR- y el grupo -CH₂- en el Anillo A es una sustitución 1,2 o una sustitución 1,3.

7.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el grupo -CH₂- está unido en la posición 3 al 10 grupo -NR- en el Anillo A; el Anillo A es un anillo de benceno que puede, opcionalmente estar sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo fenilo; y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado de 5 ó 6 miembros que puede estar 15 sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo 20 alcoxifenilo inferior, un grupo mono o dialquilaminofenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo, un grupo alquilheterociclilo inferior, un grupo alcóxiheterociclilo inferior y un grupo mono o dialquilaminoheterociclilo inferior.

8.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el grupo $-CH_2-$ está unido en la posición 3 al grupo $-NR-$ en el Anillo A; el Anillo A es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado de 5 ó 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo; y el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo y un grupo alquilheterociclilo inferior.

9.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el grupo $-CH_2-$ está unido en la posición 3 al grupo $-NR-$ en el Anillo A; el Anillo A es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado de 5 ó 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior y un grupo oxo; y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado de 5 ó 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un

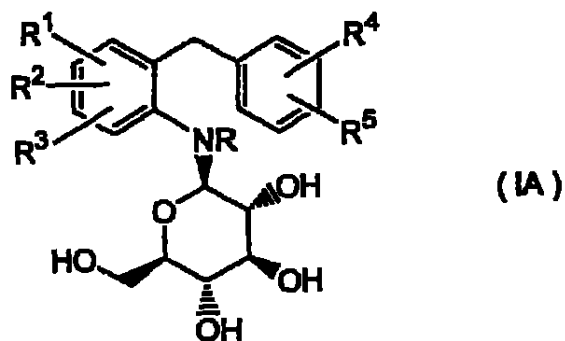
átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo y un grupo alquilheterociclilo inferior.

10.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el grupo $-CH_2-$ está unido en la posición 3 al grupo $-NR-$ en el Anillo A; el Anillo A es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior y un grupo fenilo; y el Anillo B es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente por 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior, un grupo fenilo, un grupo halofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo alquilfenilo inferior, un grupo haloalquilfenilo inferior, un grupo alcoxifenilo inferior, un grupo metilendioxifenilo, un grupo etilenoxifenilo, un grupo mono o dialquilaminofenilo inferior, un grupo heterociclilo, un grupo haloheterociclilo y un grupo alquilheterociclilo inferior.

11.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque el anillo monocíclico, heterocíclico no saturado es furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, piracina, dihidroisoxazol, dihidropiridina o tiazol; y el anillo heterobícíclico no saturado fusionado es indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, tienotiofeno o dihidroisoquinolina.

12.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto está representado por la siguiente fórmula IA:



en donde R^1 , R^2 y R^3 , son de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo haloalcoxi, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilidenmetilo, un grupo fenilo, un grupo fenilalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo alcanoilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquilcarbamoilo, un grupo alcanoilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo fenilsulfonilo; R^4 y R^5 son de manera independiente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi; un grupo alquilo; un grupo haloalquilo; un grupo haloalcoxi; un grupo hidroxialquilo; un grupo alcoxialquilo; un grupo fenilalquilo; un grupo alcoxialcoxi; un grupo hidroxialcoxi; un grupo alquenilo; un grupo alquinilo; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilidenmetilo; un grupo fenilo; un grupo fenilalcoxi; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo mono o dialquilamino; un grupo alcanoilamino; un grupo carboxilo; un grupo alcoxycarbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono o dialquilcarbamoilo; un grupo alcanoilo; un grupo alquilsulfonilamino; un grupo fenilsulfonilamino; un grupo alquilsulfinilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo fenilo sustituido opcionalmente por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilendioxi, un grupo alquilenoxi o un grupo mono o dialquilamino; o un grupo heterociclilo sustituido opcionalmente

por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi o un grupo haloalcoxi, o R^4 y R^5 están combinados con otros en las terminales del mismo para formar un grupo alquileno; y R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcanilo inferior o
5 un grupo alcóxicarbonilo inferior.

13.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R^1 , R^2 y R^3 son de manera independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo
10 hidroxialquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo haloalcoxi inferior o un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior; R^4 y R^5 son de manera independiente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior; un grupo fenilo sustituido
15 opcionalmente por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo metilendioxi, un grupo etilenoxi o un grupo mono o dialquilamino inferior, o un grupo heterociclilo sustituido opcionalmente por un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior, o R^4 y R^5 están combinados con otros en las terminales
20 del mismo para formar un grupo alquileno.

14.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R^1 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno, R^4 es un

átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo fenilo sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo mono o
5 dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo sustituido opcionalmente por un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, y R^5 es un átomo de hidrógeno.

15.- El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de conformidad con la reivindicación 12, 13 ó 14, caracterizado además porque el grupo heterociclilo es un grupo tienilo,
10 un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piracinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo quinolilo, tetrazolilo.

16.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un
15 portador farmacéuticamente aceptable.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque comprende otro agente antidiabético.

18.- Un método para tratar o retardar el progreso o el inicio de
20 diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, curación retardada de las heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en la sangre, niveles elevados de glicerol en la sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o

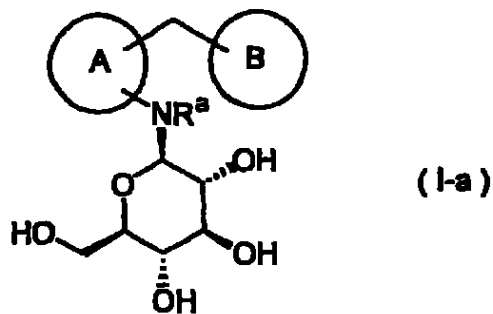
hipertensión, el cual comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo que se define en la reivindicación 1.

- 5 19.- Un método para el tratamiento de la diabetes mellitus del tipo 1 y 2, que comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo que se define en la reivindicación 1, solo o en combinación con otro
- 10 agente antidiabético, un agente para el tratamiento de las complicaciones diabéticas, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiplaquetario, un agente antiaterosclerótico y/o un agente hipolipídico.

20.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula

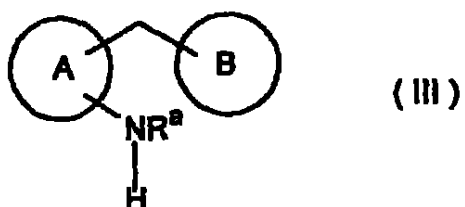
I-a:

15



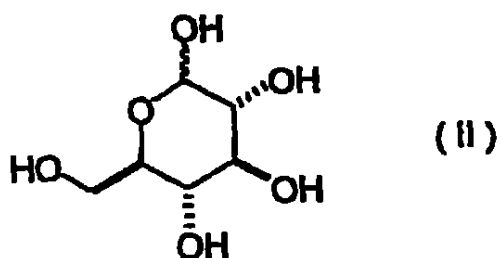
en donde el Anillo A y el Anillo B son como se definió en la reivindicación 1, y R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, que comprende condensar un compuesto de fórmula III:

5



en donde los símbolos son los mismos como se definió anteriormente, y un compuesto de fórmula II:

10

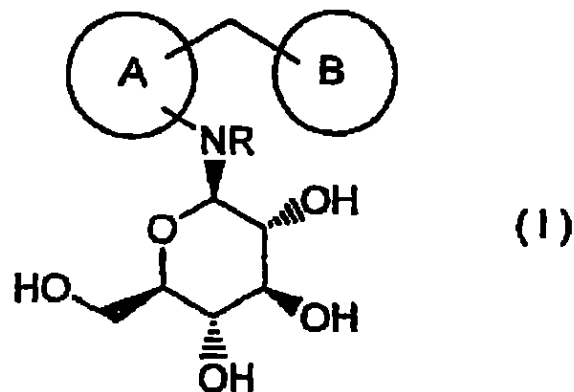


15

RESUMEN DE LA INVENCION

Un compuesto de la fórmula (I):

5



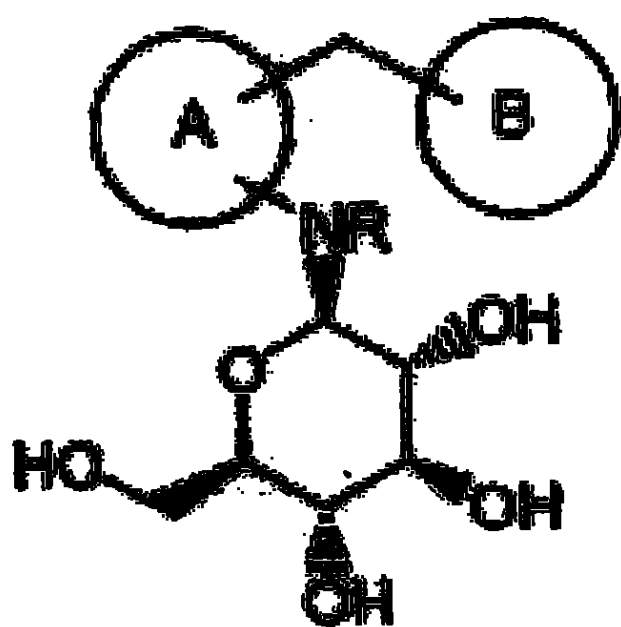
- 10 en donde el Anillo A y el Anillo B son, (1) el Anillo A es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido opcionalmente, (2) el Anillo A es un anillo de benceno
- 15 sustituido opcionalmente, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido opcionalmente, o (3) el Anillo A es un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, en donde el grupo -NR- y el grupo -CH₂-
- 20 están ambos en el mismo anillo del anillo heterobicíclico no saturado fusionado, y el Anillo B es un anillo monocíclico, heterocíclico no saturado, sustituido opcionalmente, un anillo heterobicíclico fusionado no saturado, sustituido opcionalmente, o un anillo de benceno sustituido opcionalmente; y R es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcanoilo

inferior o un grupo alcóxicarbonilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

5

DH

P06/24F



(1)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference FP2891PCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/JP2004/011311	International filing date (day/month/year) 30 July 2004 (30.07.2004)	Priority date (day/month/year) 01 August 2003 (01.08.2003)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant TANABE SEIYAKU CO., LTD.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

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

- | | |
|---|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☒ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(3), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis.2).

	Date of issuance of this report 06 February 2006 (06.02.2006)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 740 14 35	Authorized officer Yoshiko Kuwahara Telephone No. +41 22 338 90 90

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:	REC'D 13 JAN 2005	PCT
	WIPO	
see form PCT/ISA/220		WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)
		Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/JP2004/011311	International filing date (day/month/year) 30.07.2004	Priority date (day/month/year) 01.08.2003
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07H15/203, C07H17/02, A61K31/7034, A61P3/10		
Applicant TANABE SEIYAKU CO., LTD.		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2000 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

de Nooy, A

Telephone No. +31 70 340-2338



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/JP2004/011311

95
93

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/JP2004/011311

98
94

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 68.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 68.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

97
95

Box No. II Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 18-19 (in part)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 18-19 (in part) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/JP2004/011311

98
46

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	6-20
	No: Claims	1-5
Inventive step (IS)	Yes: Claims	6-20
	No: Claims	1-5
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17, 20
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

Claims 18-19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

For the assessment of the present claims 18-19 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V.

- 1 The following documents are referred to in this communication:

D1 : MANIS M O ET AL: "METABOLISM OF 4,4'-METHYLENEBIS(2-CHLOROANILINE) BY CANINE LIVER AND KIDNEY SLICES" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, WILLIAMS AND WILKINS., BALTIMORE, MD, US, vol. 14, no. 2, 1986, pages 166-174, XP008039167 ISSN: 0090-8556

D2 : EP1270584

2 NOVELTY

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-5 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses N-[4-[(4-amino-3-chlorophenyl)methyl]-2-chlorophenyl]-beta-D-glucopyranosylamine (MBOCA-glucoside) which falls within claims 1-5 of the present application. Thus, claims 1-5 lack novelty.

3 INVENTIVE STEP

100
98

Re Item V

The document D2 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 6-20, and shows glucopyranosyloxy benzylbenzene derivatives useful for the prevention or treatment of diabetes.

The subject-matter of claims 6-20 differs from this known subject matter in that instead of 1-oxygen glucoside derivatives, 1-amine (substituted or unsubstituted) glucoside derivatives are claimed.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further compounds useful for the prevention or treatment of diabetes.

The solution to this problem proposed in claims 6-20 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: It is not obvious for the skilled person to substitute the natural glucoside by the amine derivative thereof, neither is there an incentive in D2 to do so.

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	(X)
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
-Descripción de la invención.	()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA (X) INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

104
100

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO

REFERENCIA	Radicación No.	6 12953
	Solicitud internacional	JP2004/011311
	Fecha inicio fase nacional	01/03/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3982

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:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad TANABE SEIYAKU CO., LTD. con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
3. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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.

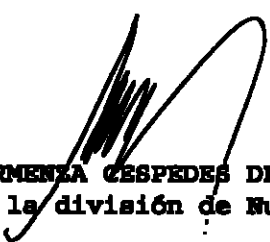
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5:2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

1028
101

Radicación No.: 6 12953



ALIX CARMENLA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 07 ABR 2008
jramos