



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-123112

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO *sueros derivados fluoroglicosidicos de pirazoles, medicamento que contienen estos compuestos, y el empleo de los mismos.*

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

*D61K 31/2056; D61P 3/10
C07H 17/02.*

71. SOLICITANTE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt, Alemania

74. APODERADO

Luis Patino Leyva

22. BOGOTÁ, D. C.,

06 de diciembre de 2006

F.N. 11-01-2007
C-2000, Anexos

(FORMA P-10)

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① **SOLICITUD DE :**
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948 Fax: 6163976
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒
Cual _____

Número 2.930.616 TP 2698

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **BRUMMERHOP Harm**

Dirección: Gunthersburgallee 72,

Nacionalidad o Domicilio: 60389 Frankfurt, Alemania

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005959

Fecha Junio 3 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/121161 A1

Fecha Diciembre 22 de 2005

⑥ **Título (54) NUEVOS DERIVADOS FLUOROGlicosídicos DE PIRAZOLES, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS, Y EL EMPLEO DE LOS MISMOS.**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07H 17/02, A61K 31/2056; A61P 3/10.

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Junio 11 de 2004

(31) Número de Solicitud

10 2004 028 241.2

⑨ **Comprobante de pago No.**

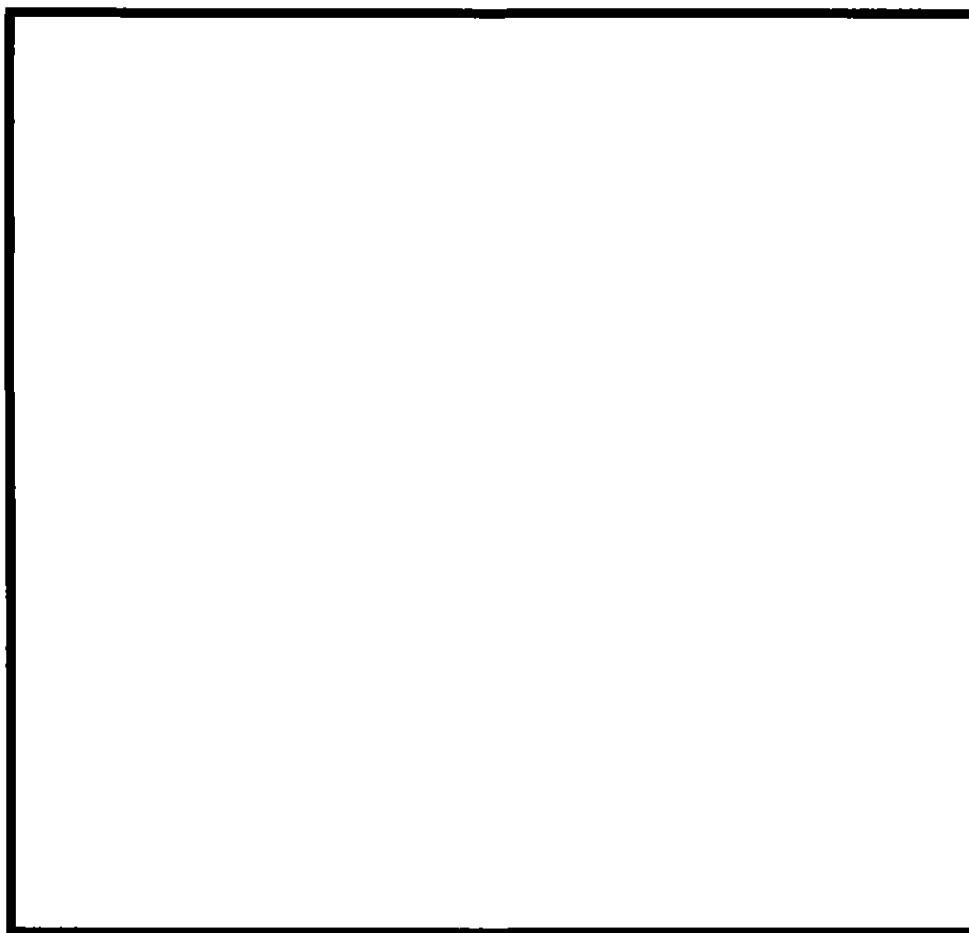
Fecha

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

ANEXOS

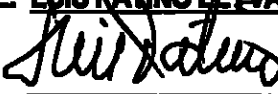
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de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

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS RUIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2930.616 de Bogotá T.P. 2698

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
FRICK Wendelin	Shornmühlstrasse 3,	65510 Hünstetten-Beuerbach, Alemania
GLOMBIK Heiner	Am Lotzenwald 42,	65719 Hofheim, Alemania
PLETTENBURG Oliver	Hauptstrasse 36,	65799 Kelheim, Alemania
BICKEL Martin	Mittelstedter Weg 3,	61348 Bad Homburg, Alemania
HEUER Hubert	Am Sportfeld 74,	55270 Schwabenheim, Alemania
THEIS Stefan	Textorstrasse 16,	60594 Frankfurt, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Formulario No. PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud de patente internacional, con su traducción al castellano.

Formulario PCT/IB/304 concerniente a la transmisión del documento de prioridad.

Formulario PCT/IB/306 referente a la notificación de un cambio.

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned , acting on behalf of and representing of domiciled in, hereby appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

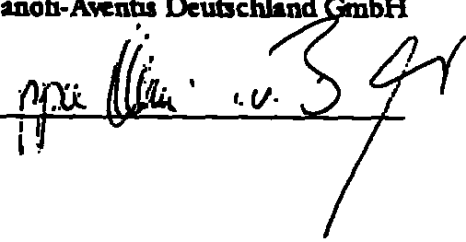
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

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

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

Signed in on this day of of .

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: 

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

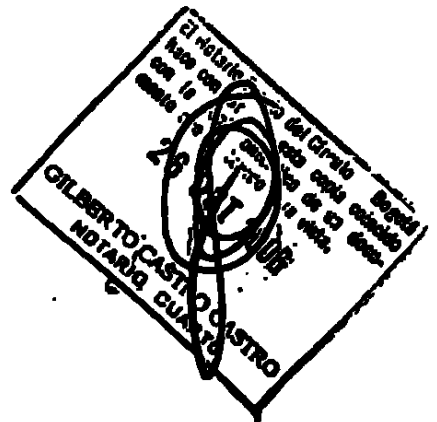
Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, así como sus trasposos, prórrogas y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

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

Firmado en el de de .



Nummer 1529/2005 der Urkundenrolle

Der Notar versichert, daß er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

das hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

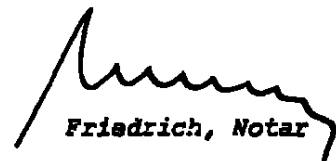
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005

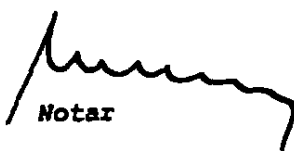


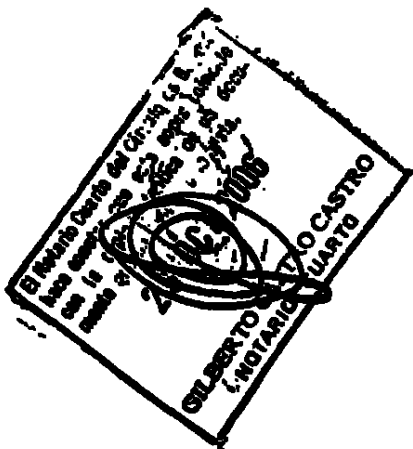

Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.
Gebühr § 150 Kost.O.
Steuer 16 %

13,50 EUR
13,-- EUR
4,24 EUR
30,74 EUR


Notar





APOSTILLE

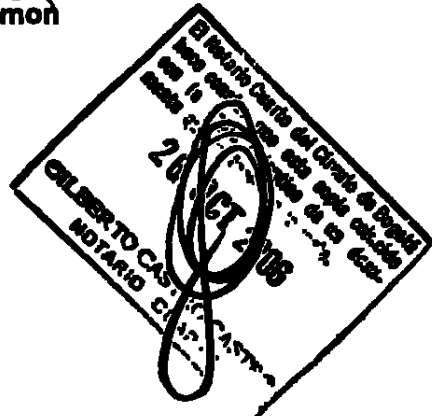
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars .

Bestätigt

- | | |
|---|------------------|
| 5. in Frankfurt/Main | 6. am 05.12.05 |
| 7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts | |
| 8. unter Nr. 91 Ea A 9637 | |
| 9. Siegel/Stempel | 10. Unterschrift |

i.A. Simon



[Traducción Oficial del Alemán]

Registro Notarial Número 1529/2005

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

Autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

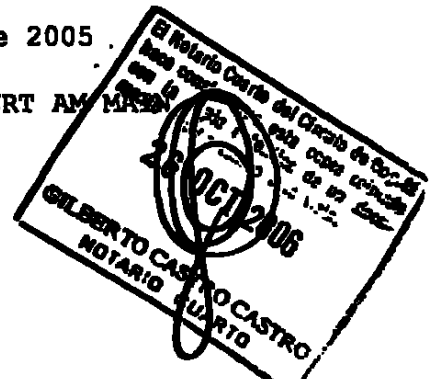
Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 del Juzgado Municipal de Frankfurt am Main que fue revisado por el Notario el día 10 de Octubre de 2005 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005.

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)



Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos	13,50 EUROS
Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos	13,-- EUROS
I.V.A. 16%	4,24 EUROS

Total: 30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

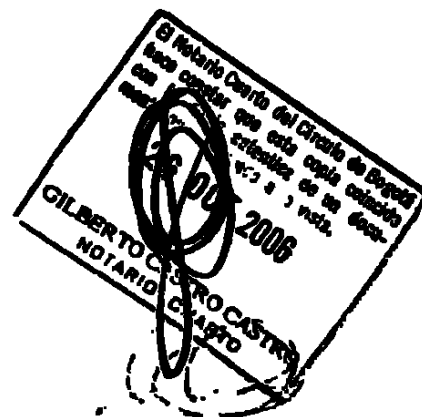
1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: Friedrich
3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial del: Notario

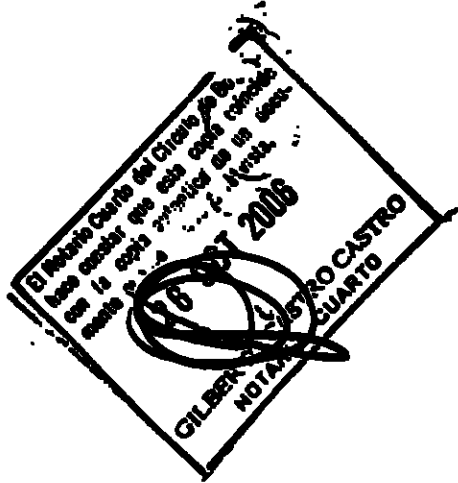
Confirmado

5. En: Frankfurt am Main
6. El día: 05.12.05
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: Por encargo: Simon



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Adolf Watzke".

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
 Res. 2433 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

400145
Adolf Watzke
COTA FIRMADA PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 31 P 12-03

Ulla
JEFE DE LEGACIONES
BONITA D.C.

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

El(la) infrascrito(s) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

**Certification
Companies**

The undersigned **Klaus Peter Friedrich** certifies that the preceding signatures reading **Elmar-Michael Wehn and Dieter Breuer** are authentic; that the signers at present fill the position of Prokurist and of Authorized Signatory of Sanofi Aventis Deutschland GmbH; that they are empowered to grant this power and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Frankfurt am Main in accordance with the Laws of Germany.

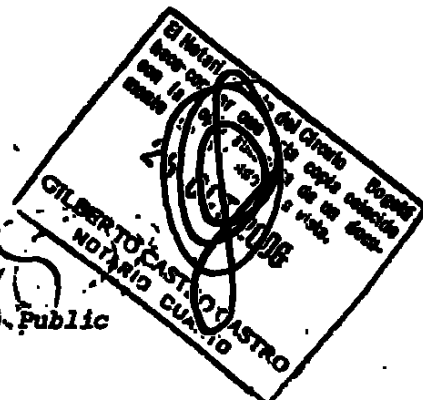
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in
Frankfurt am Main

on this 19 day of May 2006



Friedrich, Notary Public



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)



1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. In Frankfurt/Main
6. am 22.05.06
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 4735
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



10. Unterschrift

i.A. Simon



[Traducción Oficial del Inglés]

Certificación

Compañías

El suscrito, Klaus Peter Friedrich certifica que las firma que aparecen anteriormente, en las que se lee Elmar-Michael Wein y Dieter Breuer son auténticas; que los firmantes ocupan en la actualidad los cargos de Apoderado y Signatario Autorizado respectivamente de la compañía Sanofi Aventis Deutschland GmbH; que ellos se encuentran autorizados para otorgar este poder y que la mencionada compañía existe, cumple con su objeto social y está organizada en Frankfurt am Main de conformidad con las Leyes Alemanas.

Yo conozco todos los hechos arriba mencionados por haber examinado personalmente los respectivos documentos, de lo cual doy testimonio.

Firmado en

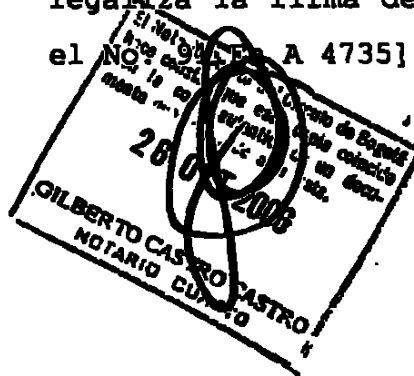
Frankfurt am Main

El día de hoy, 19 de Mayo de 2006

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

[Apostilla en Alemán fechada el 22.05.06 que legaliza la firma del Notario Friedrich bajo el NO. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA]



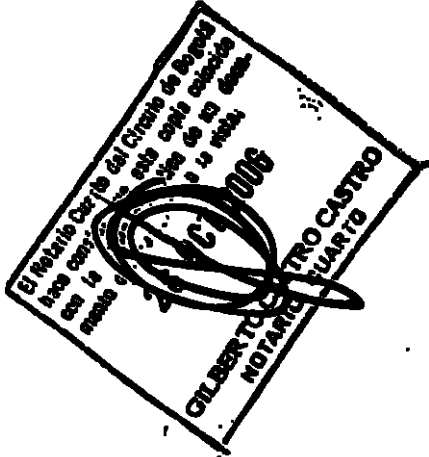
M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ
 Traductor Oficial
 Dec. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO:

1963
Piquel Ronder
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES

2006 JUL 18 A 10:59
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Dezember 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/121161 A1

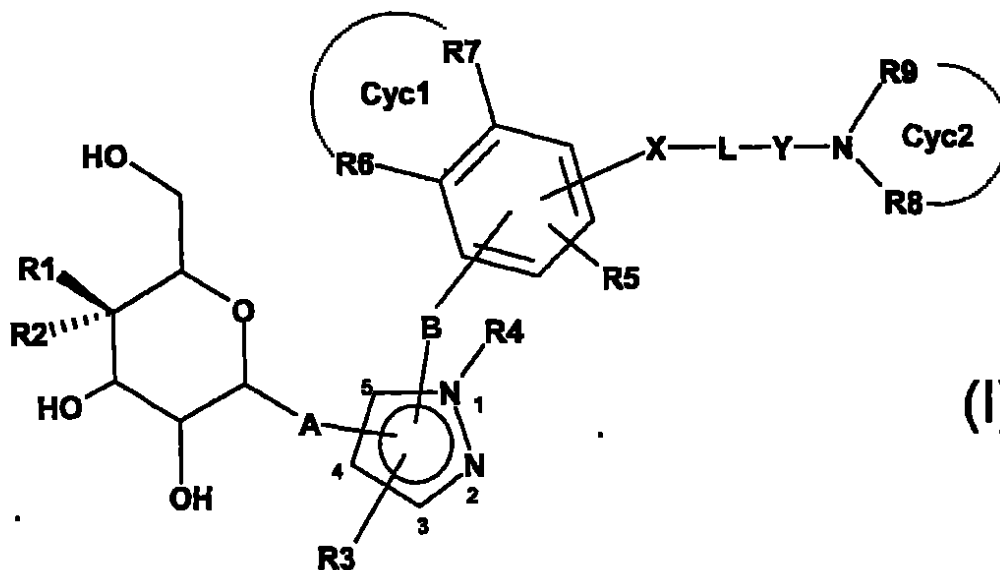
- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07H 17/02, A61K 31/7056, A61P 3/10
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005959
- (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juni 2005 (03.06.2005)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 10 2004 028 241.2 11. Juni 2004 (11.06.2004) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRUMMERHOP, Harm [DE/DE]; Günthersburgallee 72, 60389 Frankfurt (DE). FRICK, Wendelin [DE/DE]; Schormühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). GLOMBIK, Helner [DE/DE]; Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (DE). PLETTENBURG, Oliver [DE/DE]; Hauptstrasse 36, 65799 Kelkheim (DE). BICKEL, Martin [DE/DE]; Mittelstedter Weg 3, 61348 Bad Homburg (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (DE). THEIS, Stefan [DE/DE]; Textorstrasse 16, 60594 Frankfurt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL FLUOROGLYCOSIDE DERIVATIVES OF PYRAZOLES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE FLUORGLYKOSIDDERIVATE VON PYRAZOLEN. DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted fluoroglycoside derivatives of pyrazoles of formula (I), in which the radicals have the indicated meanings, to the physiologically compatible salts thereof, and to a method for the production thereof. The compounds are suited for as. e.g. antidiabetics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Fluorglykosidderivate von Pyrazolen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.

WO 2005/121161 A1

Neue Fluorglykosidderivate von Pyrazolen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte Fluorglykosidderivate von Pyrazolen, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

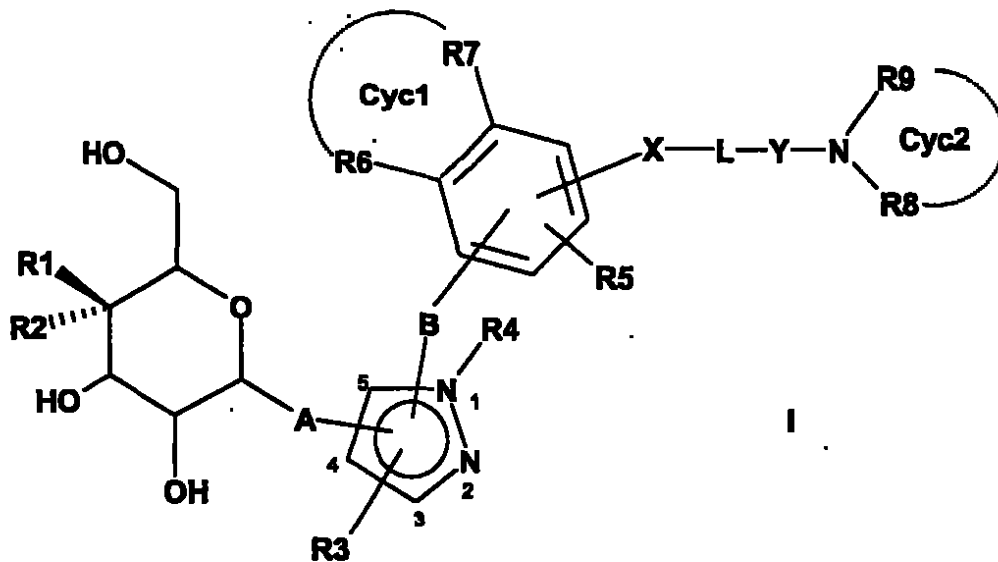
In der Literatur sind bereits mehrere Substanzklassen mit SGLT-Wirkung bekannt. All diesen Strukturen diene als Leitbild der Naturstoff Phlorizin. Von diesem wurden folgende Klassen abgeleitet, die in den nachfolgenden Schutzrechten beschrieben sind:

- Propiophenonglykoside von Tanabe (WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 und EP 850948)
- 2-(Glucopyranosyloxy)-benzylbenzole von Kissei (WO 0244192, WO 0228872, WO 03011880 und WO 0168660)
- Glucopyranosyloxy-pyrazole von Kissei, Bristol-Myers Squibb und Ajinomoto (WO 02068440, WO 02068439, WO 0236602, WO 01016147, WO 02053573, WO 03020737, WO 03090783, WO 04014932, WO 04019958 und WO 04018491)
- O-Glykosidbenzamide von Bristol-Myers Squibb (WO 0174835 und WO 0174834)
- Glucopyranosyloxy-thiophene von Aventis (WO 04007517)
- und C-Arylglykoside von Bristol-Myers Squibb (WO 03099836, WO 0127128 und US 2002137903).

Alle bekannten Strukturen enthalten als sehr wichtiges Strukturelement die Glucose.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2 möglich ist. Wir haben nun überraschenderweise gefunden, dass Fluorglykosidderivate von Pyrazolen die Wirkung auf SGLT steigern. Diese Verbindungen eignen sich daher besonders zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



5 worin bedeuten

R1 und R2 unabhängig voneinander, F oder H, wobei einer der Reste R1 oder R2
F sein muss;

A O, NH, CH₂, S oder eine Bindung;

10 R3 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-Alkyl,
COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-
C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-
Alkyl, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl,
15 Benzyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarboxyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-
bzw. O-Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor
ersetzt sein können;
SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-
(CH₂)_o-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_o-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl,
20 SO₂-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu
zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

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

R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, oder Phenyl, dass gegebenenfalls durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

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

R5, R6, R7 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, HO-(C₁-C₆)-Alkylen, (C₁-C₆)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl bzw. O-Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_o-Phenyl, SCF₃, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_o-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_o-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

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

oder

R6 und R7 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc1, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc1 gegebenenfalls durch (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann;

X CO, O, NH, S, SO, SO₂ oder eine Bindung;

L (C₁-C₈)-Alkylen, (C₂-C₅)-Alkenylen, (C₂-C₅)-Alkinylen, wobei jeweils eine oder zwei CH₂-Gruppe(n) durch O oder NH ersetzt sein kann;

Y CO, NHCO, SO, SO₂, oder eine Bindung;

R8, R9 unabhängig voneinander Wasserstoff, SO₃H, Zuckerrest, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei ein oder mehrere CH₂-Gruppen des Alkyl-Rests unabhängig voneinander durch (C₁-C₈)-Alkyl, OH, (C₁-C₈)-Alkylen-OH, (C₂-C₈)-Alkenylen-OH, O-Zuckerrest, OSO₃H, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl], N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-Zuckerrest, NH-SO₃H, (C₁-C₈)-Alkylen-NH₂, (C₂-C₈)-Alkenylen-NH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-CONH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-CONH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-SONH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-SONH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-SO₂NH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-SO₂NH-(C₁-C₈)-Alkyl, Adamantyl substituiert sein können;

oder

R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden N-Atom ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigten Ring Cyc2 bilden, wobei ein oder mehrere CH₂-Gruppen des Ringes auch durch O, S, NH, NSO₃H, N-Zuckerrest, N-(C₁-C₈)-Alkyl, ersetzt sein kann, wobei ein oder mehrere CH₂-Gruppen des Alkyl-Rests unabhängig voneinander durch (C₁-C₈)-Alkyl, OH, (C₁-C₈)-Alkylen-OH, (C₂-C₈)-Alkenylen-OH, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-Zuckerrest, (C₁-C₈)-Alkylen-NH₂, (C₂-

C_8)-Alkenylen-NH₂, (C_0 - C_8)-Alkylen-COOH, (C_0 - C_8)-Alkylen-CONH₂, (C_0 - C_8)-Alkylen-CONH-(C_1 - C_8)-Alkyl, (C_0 - C_8)-Alkylen-SONH₂, (C_0 - C_8)-Alkylen-SONH-(C_1 - C_8)-Alkyl, (C_0 - C_8)-Alkylen-SO₂NH₂, (C_0 - C_8)-Alkylen-SO₂NH-(C_1 - C_8)-Alkyl substituiert sein können,

5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren (Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate, Thieme Verlag 1976). Beispielfhaft
 10 seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galaktonsäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure. Die Bindungen können dabei in der alpha-
 15 und beta-Form auftreten.

Die Verknüpfungspunkte von A, B, R3 und R5 an den Ring sind frei wählbar. Alle resultierenden Verbindungen der Formel I gehören zur vorliegenden Erfindung.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten.

A O, NH, eine Bindung;

25

R3 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(C_1 - C_8)-Alkyl, COO-(C_1 - C_8)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C_1 - C_8)-Alkyl, CO-N[(C_1 - C_8)-Alkyl]₂, (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_2 - C_8)-Alkenyl, (C_2 - C_8)-Alkynyl, O-(C_1 - C_8)-Alkyl, HO-(C_1 - C_8)-Alkylen, (C_1 - C_8)-Alkylen-O-(C_1 - C_8)-alkyl, Phenyl, Benzyl, (C_1 - C_4)-Alkylen-COOH, SO-(C_1 - C_8)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,
 30 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; oder

R4 Wasserstoff, (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_1 - C_8)-Alkenyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl;

B (C₀-C₈)-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkylen-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₈)-Alkylen)-, -N((C₁-C₈)-Alkylen-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, in denen die Zucker-Reste beta(β)-verknüpft sind und die Stereochemie in 2-, 3- und 5-Position des Zuckerrestes D-gluco-konfiguriert ist.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, in denen

15 R1 Wasserstoff und

R2 Fluor,
oder

R1 Fluor und

R2 Wasserstoff;

20

A O, NH;

R3 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder
25 alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

R4 Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl;

B (C₀-C₄)-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkylen-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂- oder -NH- ersetzt sein können;

30

- R5, R6, R7 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, HO-(C₁-C₆)-Alkylen, (C₁-C₆)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei
 5 in den Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- bzw. O-Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, oder
- R6 und R7 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc1, wobei 1
 10 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc1 gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann;
 15
- X CO, O, NH, eine Bindung;
- L (C₁-C₆)-Alkylen, (C₂-C₅)-Alkenylen, wobei jeweils eine oder zwei CH₂-Gruppe(n) durch O oder NH ersetzt sein kann;
 20
- Y CO, NHCO, eine Bindung bedeuten.
- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
- R1 Wasserstoff;
- R2 Fluor;
- 30 A O;
- R3 CF₃, Methyl, Isopropyl;

R4 Wasserstoff;

5 B (C₀-C₄)-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkylen-Rests
unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CHF- oder -CF₂- ersetzt
sein können;

X CO, O, eine Bindung;

10 L (C₁-C₄)-Alkylen, (C₂-C₄)-Alkenylen, wobei jeweils eine oder zwei CH₂-
Gruppe(n) durch O oder NH ersetzt sein kann;

Y CO, NHCO, eine Bindung
bedeuten.

15

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

R1 Wasserstoff;

20 R2 Fluor;

A O;

25 B -CH₂-;

R5 Wasserstoff, Cl, Methyl, Ethyl, OH, CF₃;

R6, R7 Wasserstoff;

30 X CO, O, eine Bindung;

L (C₁-C₃)-Alkylen, (C₂-C₃)-Alkenylen, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O oder NH ersetzt sein kann;

Y CO, NHCO, eine Bindung bedeuten.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen die Substituenten A und B eine benachbarte Stellung (ortho-Stellung) einnehmen und R₃ eine benachbarte Stellung (ortho-Stellung) zu B einnimmt.

10

Weiterhin sind ganz besonders bevorzugt Verbindungen der Formel I, in denen

15

R₈, R₉ unabhängig voneinander Wasserstoff, SO₃H, Zuckerrest, (C₁-C₄)-Alkyl, wobei der Alkyl-Rest unabhängig voneinander ein oder mehrfach durch (C₁-C₂)-Alkyl, OH, (C₁-C₂)-Alkylen-OH, OSO₃H, NH₂, CONH₂, SO₂NH₂, NH-SO₃H oder Adamantyl substituiert sein kann; oder

20

R₈ und R₉ gemeinsam mit den sie tragenden N-Atom ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigten Ring Cyc₂ bilden, ausgewählt aus der Gruppe Piperazin, welches N-substituiert sein kann durch (C₁-C₂)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylen-OH oder SO₃H, Piperidin, Azepan, Pyrrolidin oder Morpholin bedeuten.

25

In einer besonderen Ausführungsform der Verbindungen der Formel I sind die Substituenten B und X in para-Position am Phenylring angeordnet.

In einer weiteren Ausführungsform der Verbindungen der Formel I sind die Substituenten A in 3-Position, B in 4-Position und R₃ in 5-Position am Pyrazolring angeordnet.

30

In einer weiteren Ausführungsform der Verbindungen der Formel I sind die Substituenten A in 5-Position, B in 4-Position und R3 in 3-Position am Pyrazolring angeordnet.

- 5 Die Alkylreste in den Substituenten R3, R4, R5, R6, R7, R8 und R9 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Unter Halogen werden F, Cl, Br, J, bevorzugt F und Cl verstanden.
- 10 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Tautomere, Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon. Die vorliegende Erfindung umfasst alle diese isomeren und ggf. tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I. Diese isomeren Formen können, wenn auch (zum Teil) nicht expressis verbis beschrieben, nach
- 15 bekannten Methoden erhalten werden.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches

20 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,

25 Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

30

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche

Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

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

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

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

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

25

Verwendung

Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibierung des SGLT 1 (sodium dependent glucose transporter 1). Bei der intestinalen Aufnahme von Kohlenhydraten, insbesondere der intestinalen Aufnahme von Glukose, ist SGLT1 beteiligt (E. Turk et al., *Nature* 1991, 350, 354-356.). Eine Inhibierung der Absorption von Glukose inhibiert den Anstieg der Blutglukose-Konzentration. Somit sind Inhibitoren von SGLT1 zur Behandlung, Kontrolle und Prophylaxe von metabolischen Erkrankungen, insbesondere von Diabetes mellitus, geeignet.

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

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Prävention und Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie sowie Syndrom X, Obesitas, Herzinfarkt, Myocardialen Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Entzündungen, Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten, bevorzugt ist die Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes sowie zur Prävention und Behandlung von Diabetischen Spätschäden, Syndrom X und Obesitas.

Galenik

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im

allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, perorale (z.B. sublinguale) und Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

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

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

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

Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer
5 oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden,
die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit häufig
assoziierte Erkrankungen haben. Solche Medikamente sind zum Beispiel

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,
- 10 3. Antiatherosklerotische Medikamente,
4. Antiadiposita,
5. Antiinflammatorische Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. Antithrombotische Wirkstoffe
- 15 8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie
10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von
Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

20 Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur
synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der
Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den
Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer
pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

25 Beispielhaft seien genannt:

Antidiabetika

30 Geeignete Antidiabetika sind z.B. die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 oder USP
Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003,
offenbart. Antidiabetika umfassen alle Insuline und Insulinderivate, wie z.B. Lantus®

(siehe www.lantus.com) oder Apidra[®], sowie andere schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Rezeptor Modulatoren, wie in WO 01/04146 beschrieben, oder auch wie z.B. diejenigen, die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

- 5 Sulphonylhamstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, orale GLP-1-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,
- 10 Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen; Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme oder Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR - und PXR-Modulatoren und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Substanzen, die Einfluss haben auf die hepatische Glukoseproduktion

20 verabreicht, wie z.B. Glycogen Phosphorylase Inhibitoren (siehe: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)

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

25

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

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

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

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

10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem DPPIV Inhibitor, wie z.B. in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174 beschrieben, insbesondere P 93/01 (1-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chlorid), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-Hydroxyadamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidin-2-(S)-carbonitril), TS021 ((2S,
15 4S)-4-Fluoro-1-[[2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril monobenzenesulfonat)

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARgamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon,
20 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf SGLT-1 und/oder 2, wie z.B. in WO 2004/007571, WO 2004/052902, WO 2004/052903 direkt oder indirekt offenbart,
25 verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
30 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit

einem Sulphonylhamstoff und Metformin, einem Sulphonylhamstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylhamstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

5

Lipidmodulatoren

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Lovastatin , Fluvastatin, 10 Pravastatin, Simvastatin, Ivastatin, Itavastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor verabreicht (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

15

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

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. In WO 0250027 beschrieben, oder Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 25 Kombination mit einem LDL-Rezeptorinduktor (siehe z.B. US 6,342,512) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, 30 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)); Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht. Die Kombination mit

Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARalpha Agonist verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. AZ 242
10 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-Methansulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionsäure), BMS 298585 (N-[(4-Methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycin) oder wie in WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO 96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 oder WO 00/64876 beschrieben,
15 verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure bzw. Niacin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, z.B. CP- 529, 414 (Torcetrapib), verabreicht.
25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor verabreicht

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidanz verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist verabreicht.

Antiobesita

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin, Amphetamin, Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten mit Wirkungen auf das Herz-Kreislauf- und das Blutgefäß-System, verabreicht, wie z.B. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril), Medikamente, die auf das Angiotensin-Renin-System wirken, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker etc.

5

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit anti-entzündlich wirkenden Medikamenten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten, die zur Krebstherapie und Krebsprävention eingesetzt werden, verabreicht.

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

15

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

20

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

Die Präparation von Bürstensaummembran-Vesikeln aus den Darmzellen des Dünndarms erfolgte mit der sog. Mg^{2+} -Präzipitationsmethode. Die Mucosa aus dem Dünndarm wurde abgeschabt und in 60 ml eiskaltem Tris/HCl-Puffer (pH 7,1) / 300 mM Mannit, 5 mM EGTA suspendiert. Nach dem Verdünnen auf 300 ml mit eiskaltem destilliertem Wasser wurde mit einem Ultraturax (18-Stab, IKA Werk Staufen, BRD) 2 x 1 Minute bei 75 % max. Leistung unter Eiskühlung homogenisiert. Nach Zugabe von 3 ml 1 M $MgCl_2$ -Lösung (Endkonzentration 10 mM) lässt man exakt 15 Minuten bei 0° C stehen. Durch die Zugabe von Mg^{2+} aggregieren die Zellmembranen und

25

30

präzipitieren, mit Ausnahme der Bürstensaummembranen. Nach einer 15-minütigen Zentrifugation bei 3 000 x g (5 000 rpm, SS-34-Rotor) wird der Niederschlag verworfen und der Überstand, der die Bürstensaummembranen enthält, 30 Minuten bei 26 700 x g (15 000 rpm, SS-34-Rotor) zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, der
5 Niederschlag in 60 ml 12 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,1) / 60 mM Mannit, 5 mM EGTA mit einem Potter Elvehjem Homogenisator (Braun, Melsungen, 900 rpm, 10 HÜbe) rehomogenisiert. Nach Zugabe von 0,1 ml 1 M $MgCl_2$ -Lösung und 15-minütiger Inkubation bei 0°C wird erneut 15 Minuten bei 3 000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird anschließend nochmals 30 Minuten bei 46 000 x g (20 000 rpm, SS-34-Rotor)
10 zentrifugiert. Der Niederschlag wird in 30 ml 20 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit aufgenommen und durch 20 HÜbe in einem Potter Elvehjem Homogenisator bei 1 000 rpm homogen resuspendiert. Nach 30-minütiger Zentrifugation bei 48 000 x g (20 000 rpm, SS-34-Rotor) wurde der Niederschlag in 0,5 bis 2 ml Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit (Endkonzentration 20 mg/ml)
15 aufgenommen und mit Hilfe einer Tuberkulinspritze mit einer 27 Gauge-Nadel resuspendiert.

Die Vesikel wurden entweder unmittelbar nach der Präparation für Markierungs- oder Transportuntersuchungen verwendet oder wurden bei -196°C in 4 mg Portionen in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

20 Für die Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus Rattendünndarm wurden 6 bis 10 männliche Wistar-Ratten (Tierzucht Kastengrund, Aventis Pharma), durch zervikale Dislokation getötet, die Dünndärme entnommen und mit kalter isotonischer Kochsalzlösung gespült. Die Därme wurden aufgeschnitten und die Mucosa abgeschabt. Die Aufarbeitung zur Isolierung von Bürstensaummembranen erfolgte wie
25 oben beschrieben. Zur Abtrennung von Cytoskelettanteilen wurden die Bürstensaummembranvesikel aus Rattendünndarm mit KSCN als chaotropem Ion behandelt.

Für die Präparation von Bürstensaummembranen aus Kaninchendünndarm wurden
30 Kaninchen durch intravenöse Injektion von 0,5 ml einer wässrigen Lösung von 2,5 mg Tetracain-HCl, 100 mg m-Butramid und 25 mg Mebezoniumjodid getötet. Die Dünndärme wurden entnommen, mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gespült

und in Kunststoffbeutel unter Stickstoff bei - 80 °C eingefroren und 4 bis 12 Wochen gelagert. Zur Präparation der Membranvesikel wurden die eingefrorenen Därme bei 30°C im Wasserbad aufgetaut und anschließend die Mucosa abgeschabt. Die Aufarbeitung zu Membranvesikeln erfolgte wie oben beschrieben.

5

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

10

Messung der Glukoseaufnahme durch Bürstensaummembranvesikel

Die Aufnahme von [¹⁴C]-markierter Glukose in Bürstensaummembranvesikel wurde
15 mittels der Membranfiltrationsmethode gemessen. 10 µl der
Bürstensaummembranvesikelsuspension in 10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/300
mM Mannitol wurden bei 20°C zu 90 µl einer Lösung von 10 pM [¹⁴C]D-Glukose und
den entsprechenden Konzentrationen der betreffenden Hemmstoffe (5-200 µM) in 10
mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/ 100 mM NaCl/100 mM gegeben.

20 Nach 15 sec. Inkubation wurde der Transportprozess durch Zugabe von 1 ml eiskalter
Stopplösung (10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/ 150 mM KCl) angehalten und die
Vesikelsuspension wurde sofort bei einem Vakuum von 25 bis 35 mbar über ein
Membranfilter aus Cellulosenitrat (0,45 µm, 25 mm Durchmesser, Schleicher & Schüll)
abgesaugt. Der Filter wurde mit 5 ml eiskalter Stopplösung nachgewaschen.

25 Jeder Messpunkt wurde als Doppel- oder Dreifachbestimmung ausgeführt.
Zur Messung der Aufnahme radioaktiv markierter Substrate wurde der Membranfilter in
4 ml eines entsprechenden Szintillators (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH,
Frankfurt am Main) aufgelöst und die Radioaktivität durch
Flüssigkeisszintillationsmessung bestimmt. Die gemessenen Werte wurden nach
30 Eichung des Gerätes mit Hilfe von Standardproben und nach Korrektur evtl.
vorhandener Chemilumineszenz als dpm (Decompositions per minute) erhalten.

Der Aktivitätsvergleich der Wirkstoffe wird anhand von IC₅₀ Daten durchgeführt, die im Transport-Assay an Dünndarm – Bürstensaummembranvesikeln des Kaninchens für ausgewählte Substanzen erhalten wurden (Die Absolutwerte können Spezies- und Versuchsabhängig sein).

5

Eine weitere Methode zur Testung der Wirksamkeit der Verbindungen ist die Hemmung der Transportaktivität des humanen natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 (SGLT1, SLC5A1) *in vitro*:

10

1. Klonierung eines Expressionsvektors für humanes SGLT1

Die cDNA für humanes SGLT1 wurde über molekularbiologische Standardmethoden wie in Sambrook et al. beschrieben (Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd Edition), in den pcDNA4/TO Vektor (Invitrogen) eingebracht. Die anschließende Sequenzierung des Inserts ergab vollständige Identität mit den Basen 11 bis 2005 der von Hediger et al. beschriebenen (Hediger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 5748-5752.) und in der GenBank Sequenzdatenbank hinterlegten Basensequenz für humanes SGLT1 (GenBank Accession Nummer: M24847). Die Basen 11 bis 2005 entsprechen der kompletten kodierenden Region des humanen SGLT1.

20

2. Herstellung einer rekombinanten Zelllinie mit induzierbarer Expression von humanem SGLT1

Der Expressionsvektor für humanes SGLT1 wurde mittels FuGene6-Lipofektion (Roche) in CHO-TRex Zellen (Invitrogen) eingeführt. Zur Selektion von Einzelzellklonen wurde dem Zellkulturmedium (Nutrient Mixture F-12 (Ham), (Invitrogen) supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum (BD Biosciences), 10 µg/ml Blasticidin S (CN Biosciences), 100 Einheiten/ml Penicillin, 100 Einheiten/ml Streptomycin) 600 µg/ml Zeocin (Invitrogen) zugesetzt. Die Funktionalität der aus der Selektion resultierenden Einzelzellklone wurde über deren Aufnahmeaktivität für radioaktiv markiertes Methyl- α -D-Glukopyranosid getestet. Derjenige Zellklon mit der höchsten Aufnahmeaktivität für Methyl- α -D-Glukopyranosid, nachfolgend CHO-TRex-

30

hSGLT1 bezeichnet, wurde für die weiteren Experimente ausgewählt und weiterhin in Anwesenheit von 600µg/ml Zeocin kultiviert.

3. Messung der hemmenden Wirkung von Testsubstanzen auf die Aufnahme von Methyl- α -D-Glukopyranosid (α -MDG)

CHO-TRex-hSGLT1 Zellen wurden in einer Konzentration von 50000 Zellen pro Loch in Cytostar-T Scintillating 96-Loch Platten (Amersham Biosciences) in Zellkulturmedium ausgesät und für 24 h kultiviert. Die Expression des rekombinanten humanen SGLT1 wurde durch Zugabe von 1µg/ml Tetrazyklin für weitere 24 h induziert. Für α -MDG-Aufnahmeexperimente wurden die Zellen mit PBS gewaschen und anschließend für eine Stunde in HungermEDIUM (PBS supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum) bei 37°C gehungert. Nach einem weiteren Waschschrift mit Transport Assay Puffer (140mM Natriumchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5) wurden die Zellen für 15 min bei Raumtemperatur entweder in Abwesenheit oder Anwesenheit von Testsubstanzen unterschiedlicher Konzentration inkubiert. Die Testsubstanzen wurden ausgehend von einer 10mM Stammlösung in Dimethylsulfoxid entsprechend in Transport Assay Puffer verdünnt (40µl/Loch). Das Assay wurde anschließend durch Zugabe von 10µl einer Mischung aus radioaktiv markiertem Methyl- α -D-[U-¹⁴C]Glukopyranosid (Amersham) und unmarkiertem Methyl- α -D-Glukopyranosid (Acros) gestartet. Die Endkonzentration von Methyl- α -D-Glukopyranosid im Assay lag bei 50µM. Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 50µl/Loch 10mM Methyl- α -D-Glukopyranosid in Transport Assay Puffer (4°C) gestoppt und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität in einem MicroBeta Scintillation Microplate Reader (Wallac) bestimmt.

Die halbmaximale Hemmwirkung der Testsubstanzen (IC50 Wert) wurde folgendermaßen bestimmt:

1. Feststellung des Wertes für 0% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-haltigem Transport Assay Puffer.
2. Feststellung des Wertes für 100% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-freiem Transport Assay

Puffer (140mM Cholinchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5).

- 5 3. Errechnung der prozentualen Hemmwerte derjenigen Messungen, die in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen von Testsubstanz durchgeführt wurden. Daraus konnte dann diejenige Konzentration der Testsubstanz ermittelt werden, welche die Aufnahme des Methyl- α -D-Glukopyranosids um 50% reduziert (IC50 Wert).

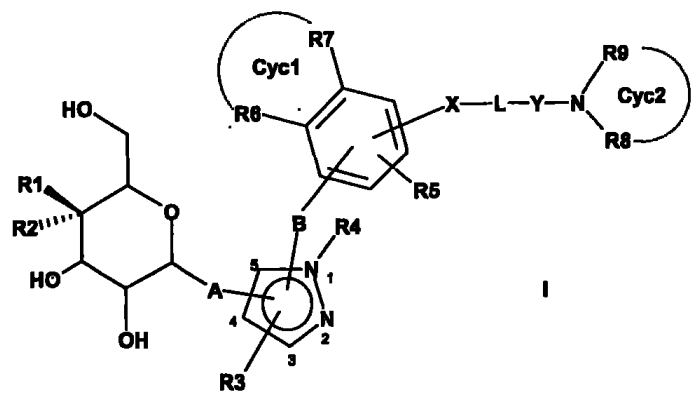
10 IC50 Werte von Testsubstanzen (μ M)
[in vitro Testung der Aufnahme von Methyl- α -D-Glukopyranosid]

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [μ M]
3	0,043
6	0,133
9	0,081
12	0,139
15	0,170
18	0,080
21	0,047
22	0,144
24	0,208
31	0,252
33	0,070
36	0,043

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Tabelle 1: Verbindungen der Formel I

5



Bsp	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y	MS ⁺	t _R [min]
1	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH=CHCH ₂ -	-	505,47	1,19
2	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	522,57	1,74
3	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH=CHCH ₂ -	CO	535,44	1,15
4	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	537,44	1,13
5	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	523,38	1,15
6	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	509,33	1,02
7	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	523,42	1,36
8	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	509,29	1,08
9	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH[CH ₂ OH]CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	552,29	1,13
10	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH[CH ₂ OH]CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	525,31	1,02
11	H	F	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₂ CH ₂ OH]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	551,30	0,95
12	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₃]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	549,30	1,07
13	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	534,54	1,77
14	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	548,56	1,83
15	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	520,52	1,67
16	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	535,32	1,06
17	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	496,43	1,37
18	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	524,26	1,34
19	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	538,28	1,26
20	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH=CH-	CO	494,28	1,10
21	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₂ OH] ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	570,33	1,14
22	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	522,52	1,74
23	H	F	i-Pr	H	H	H	H	 H;	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	614,45	2,11

Bsp	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L		MS*	t ₀ [min]
24	H	F	i-Pr	H	H	H	H		O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	628,25	1,07
25	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N(SO ₃ H)CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	615,42	1,64
26	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	603,41	1,56
27	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	588,50	1,60
28	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; Cl(CH ₃) ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	616,52	1,81
29	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	536,48	1,58
30	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; Cl(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	536,54	1,84
31	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	494,12	2,77
32	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-	494,97	0,97
33	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-	481,19	1,02
34	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-	521,16	1,00
35	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-	507,16	1,20
36	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	n.d.	n.d.
37	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; Cl(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	n.d.	n.d.

Die Verknüpfungen sind in der Beschreibung der Beispiele im Experimentellen Teil angegeben.

- 5 *Gradient für LCMS: Acetonitril+0,05% TFA:Wasser+0.05% TFA: 5:95 (0 min) zu 95:5 (2,5 min) zu 95:5 (3 min); Säule: YMC J'shere 33x2, 4µM, 1,3 mL/min Flow (Gradient 1).

Im experimentellen Teil sind weitere, davon abweichende LCMS-Gradienten angegeben:

Gradient 2: 0 min 96% H_2O (0,05% TFA) bis 2,0 min-95% MeCN, dann bis 2.4 min 95% MeCN; dann auf 4% MeCN bis 2,45min.;

- 10 1mL/min; 110-1000MW; 0,4 µL (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1,4 µm)

Gradient 3: 0 min 95% H_2O (5 mmol Ammoniumacetat) bis 3,5 min auf 95% MeCN, dann für 2 min 95% ACN; dann in einer Minute auf 5% MeCN; 0,5mL/min; 115-1000MW; 1 µL (Merck Purospher 3µ, 2x55 mm), µm

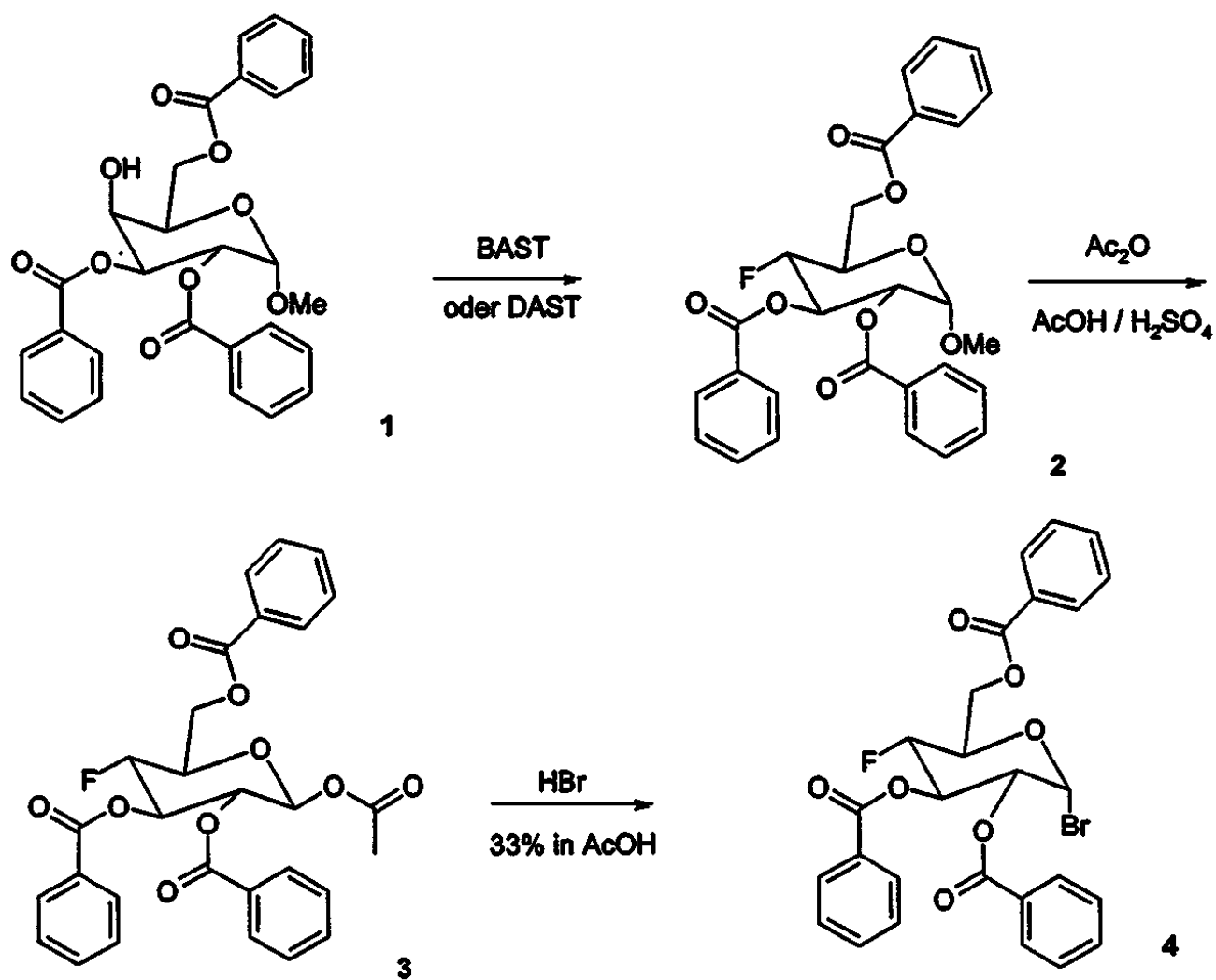
Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Nachfolgend wird die Herstellung der Beispiele detailliert beschrieben. Die
5 erfindungsgemäßen Verbindungen können analog oder entsprechend den in WO 0414932 und WO 0418491 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

Experimenteller Teil:

10

Reaktions-Schema: Synthese des α -Bromglykosids 4



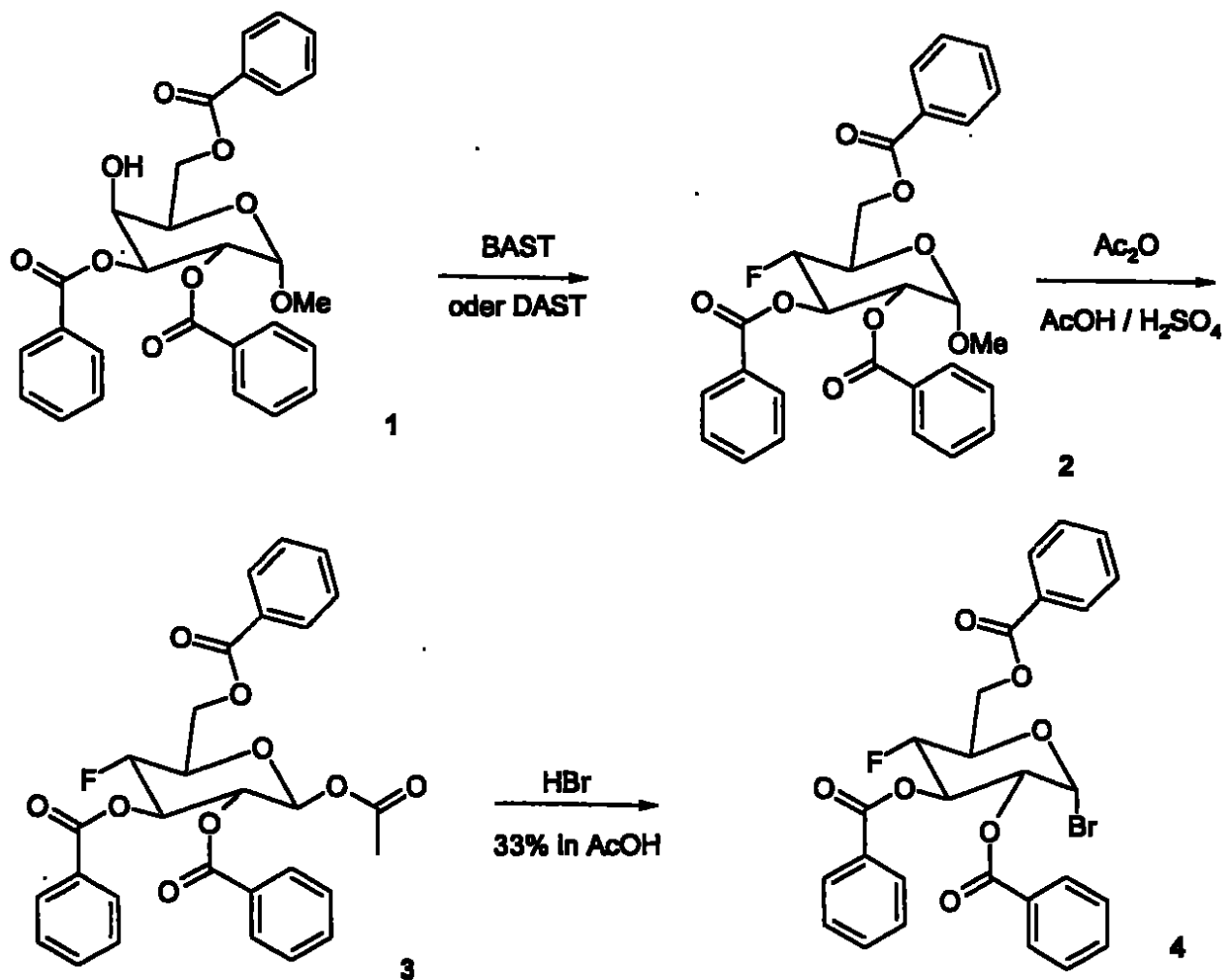
15

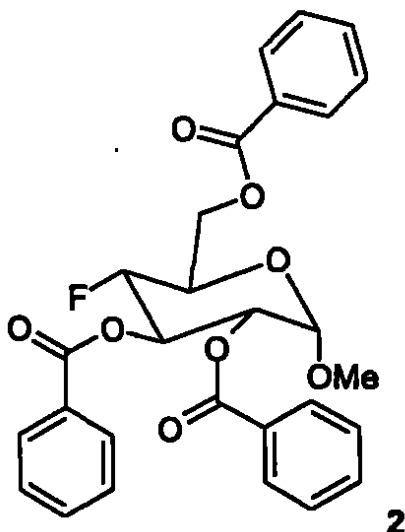
Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Nachfolgend wird die Herstellung der Beispiele detailliert beschrieben. Die
5 erfindungsgemäßen Verbindungen können analog oder entsprechend den in WO 0414932 und WO 0418491 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

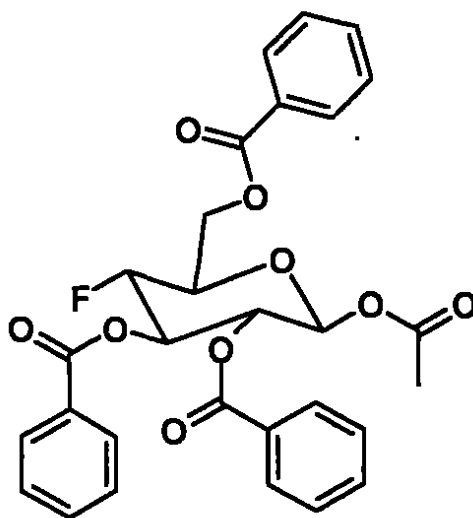
Experimenteller Teil:

Reaktions-Schema: Synthese des α -Bromglykosids 4



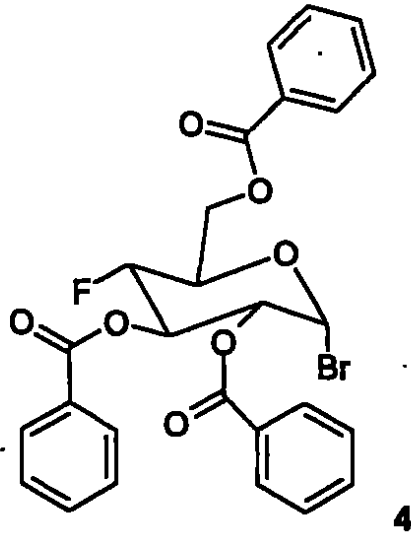
Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-fluoro-4-deoxy-D-glucopyranosid (2)

- 5 3,0 g Methyl 2,3,6-Tri-O-benzoyl- α -D-galactopyranosid (Reist et al., J.Org.Chem 1965, 30, 2312) werden in Dichlormethan vorgelegt und auf -30°C gekühlt. Dann werden 3,06 ml [Bis(2-methoxyethyl)amino]sulfurtrifluorid (BAST) zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Der Ansatz wird
- 10 mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase mit H_2O , NaHCO_3 -Lsg. und gesättigter NaCl -Lsg. extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Ethylacetat und Heptan kristallisiert. Man erhält 1,95g des Produkts **2** als farblosen Feststoff. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_8$ (508.51) MS (ESI $^{+}$) 526.18 ($\text{M}+\text{NH}_4^{+}$). Alternativ kann die Reaktion auch unter Verwendung von 2,8 eq.
- 15 Diethylaminosulfurtrifluorid (DAST) durchgeführt werden; hierbei wird die Reaktionslösung nach erfolgter Zugabe für 18 h refluxiert. Die Aufarbeitung erfolgt analog zu der oben beschriebenen.

1-O-Acetyl, 2,3,6-tri-O-benzoyl- 4-fluoro-4-deoxy-glucose (3)**3**

- 5 12,0 g Verbindung Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-fluoro-4-deoxy- α -D-glucopyranosid werden in 150 ml Essigsäureanhydrid suspendiert. 8,4 ml konz. Schwefelsäure werden mit 150 ml Eisessig gemischt und unter Eiskühlung zum Ansatz gegeben. Der Ansatz rührt bei Raumtemperatur für 60 h. Das Reaktionsgemisch wird in NaHCO_3 -Lsg. gegossen und diese Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird
10 mit NaCl -Lsg. gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat und Heptan umkristallisiert. Man erhält 5,97 g des Produkts 3 als farblosen Feststoff.

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_9$ (536.52) MS (ESI⁺) 554.15 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

1-Bromo-4-deoxy-4-fluoro-2,3,6-tri-O-benzoyl- α -D-glucose (4)

5

1,44 g 1-O-Acetyl,2,3,6-tri-O-benzoyl- 4-fluoro-4-deoxy-glucose werden in 20 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33%) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 5 Stunden wird der Ansatz auf Eiswasser gegeben, die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit

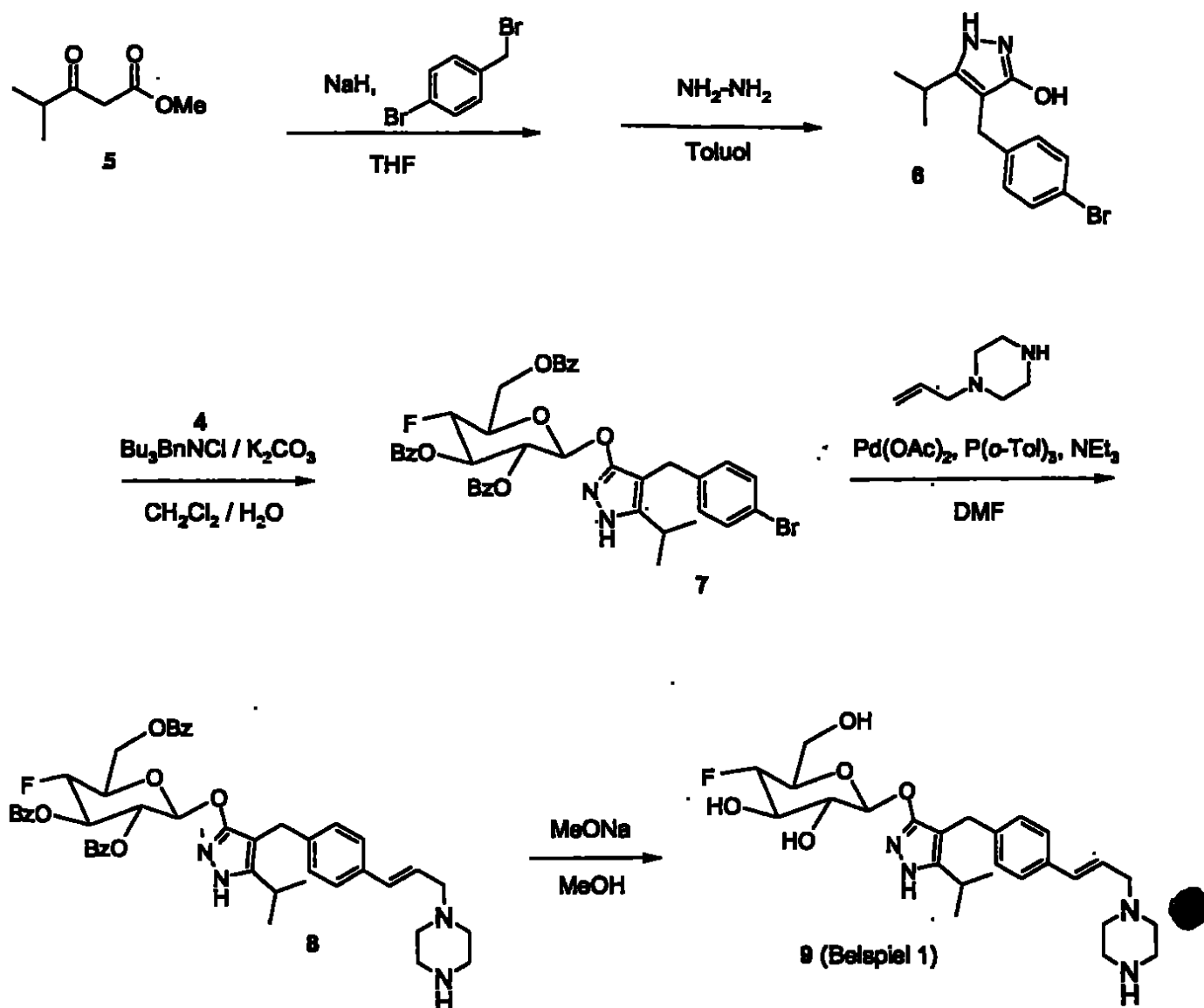
10

gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Ethylacetat/Heptan (70:30) über Kieselgel filtriert. Man erhält 1,40 g des Produkts 4 als farblosen Feststoff.

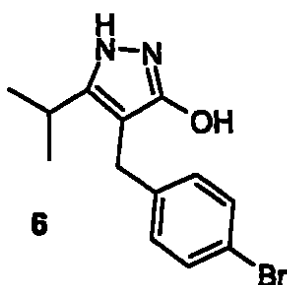
$C_{27}H_{22}BrFO_7$ (557.37) MS (ESI⁺) 574.05/576.05 (M+NH₄⁺).

15

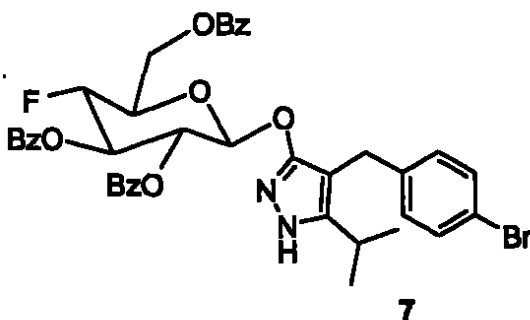
Reaktions-Schema I: Synthese von Beispiel 1:



37

4-(4-Brombenzyl)-5-isopropyl-pyraz-3-ol (6):

15,2 g Isobutyrylessigsäuremethylester (5) werden unter Eiskühlung zu einer
5 Suspension aus Natriumhydrid (60%, 3,85 g) in 250 mL Tetrahydrofuran gegeben.
Anschließend wird eine Lösung aus 20,0 g 4-Brombenzylbromid in 100 mL THF
zugegeben und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 300 mL H₂O und
300 mL EtOAc, wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel
wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wird in 120 mL
10 Toluol gelöst, mit Hydrazin-hydrat (8,01 g) versetzt und 12 h unter Rückfluß am
Wasserabscheider erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf ein Volumen von 50 mL
konzentriert und auf 0°C gekühlt. des auskristallisierten Produkts wird abgesaugt und
mit Heptan gewaschen. Man erhält 10,8 g der Verbindung 6 als hellgelben Feststoff.
C₁₃H₁₅BrN₂O (295,18) MS (ESI⁺) 294,04 (M+H⁺).

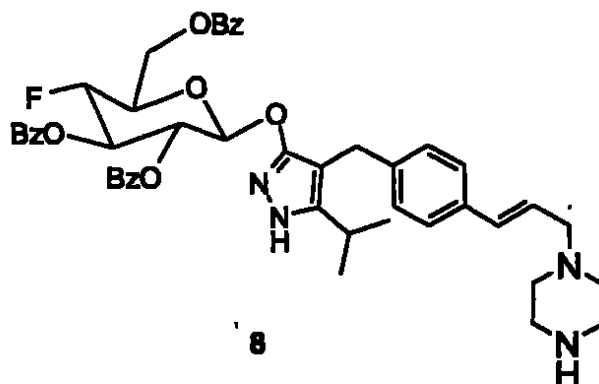
Verbindung 7:

530 mg 4-(4-Brombenzyl)-5-isopropyl-pyraz-3-ol (6) und 1.50 g Bromid 4 werden in 50
ml Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung werden nacheinander 1.86 g
20 Kaliumcarbonat, 91 mg Benzyltriethylammoniumbromid und 0.8 mL Wasser
zugegeben und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die
Reaktionslösung wird in einen Scheidetrichter überführt und nacheinander mit Wasser
und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über

Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Kieselgel (EtOAc/Heptan) getrennt. Man erhält 193 mg 7 als farblosen Feststoff. $C_{40}H_{38}BrFN_2O_8$ (771.6) MS (ESI⁺) 773.1 (M+H⁺).

5

Verbindung 8:

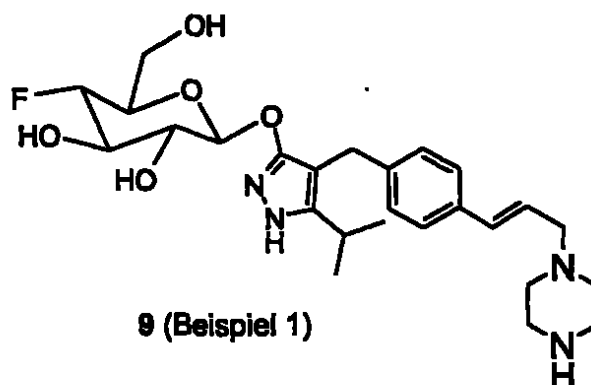


193 mg des Glykosids 7 werden in 1,25 mL DMF gelöst und mit 2,3 mg Pd(OAc)₂, 6,09 mg Tri-*o*-tolyl-phosphin, 0,25 mL Triethylamin und 84,6 mL 1-Allyl-piperazin versetzt.

10 Das Reaktionsgemisch wird in einem 100°C warmen Ölbad für 18h erhitzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Kieselgel (EtOAc/MeOH) gereinigt. Man erhält 117 mg der Verbindung 8 als farbloses Wachs. $C_{47}H_{49}FN_4O_8$ (816,9) MS (ESI⁺) 817,05 (M+H⁺).

15

Verbindung 9 (Beispiel 1):



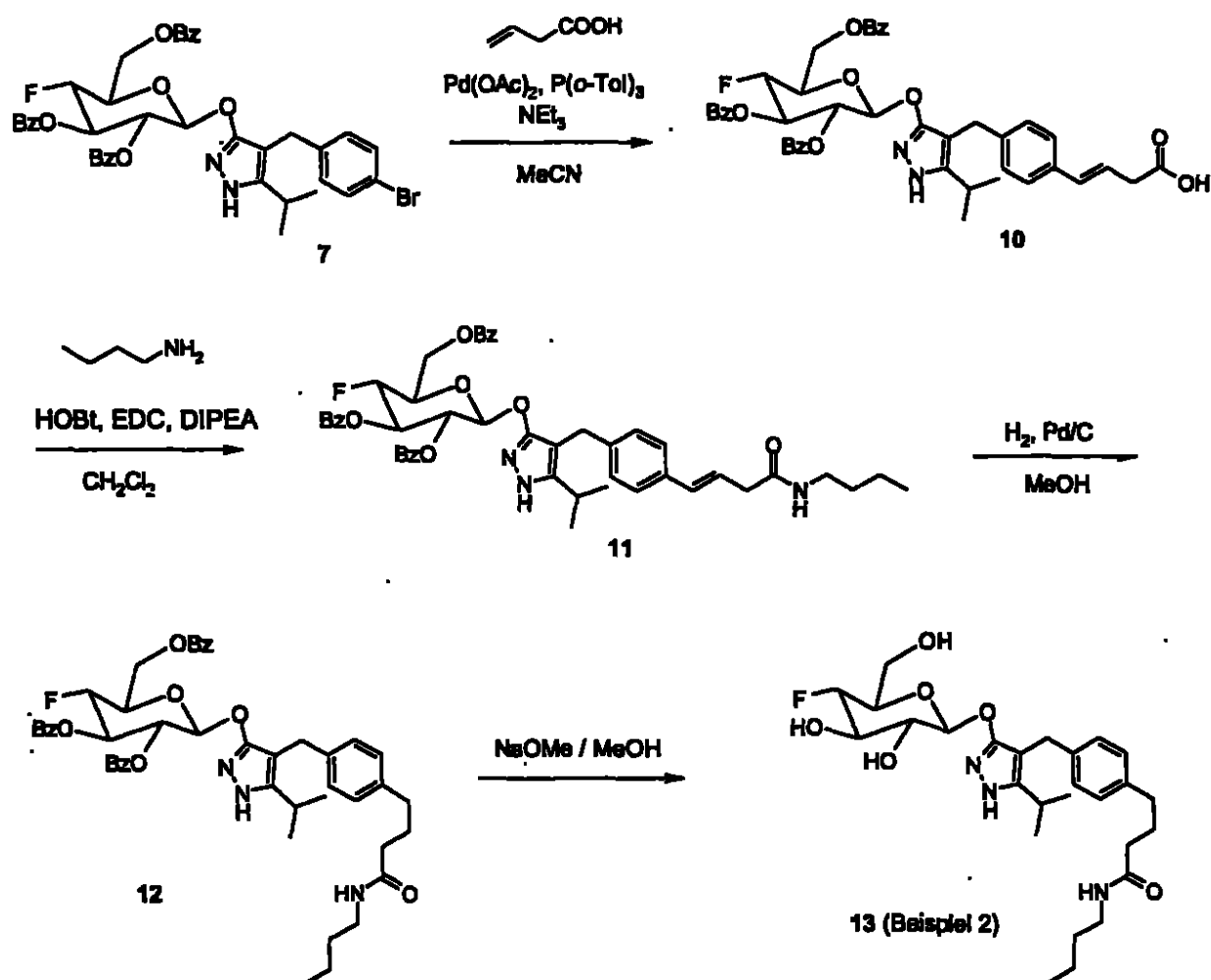
98 mg des Glykosids 8 werden in 4 mL einer Mischung aus

20 Methanol/Wasser/Triethylamin (3:3:1) aufgenommen und 48h bei Raumtemperatur

gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak) gereinigt. Man erhält 34 mg der Verbindung **9** als farblosen Feststoff. $C_{28}H_{37}FN_4O_5$ (504,61): MS (ESI⁺) 505,47 (M+H⁺).

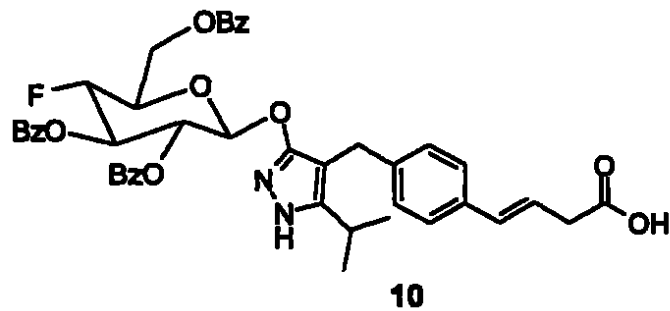
5

Reaktions-Schema II: Synthese von Beispiel 2:



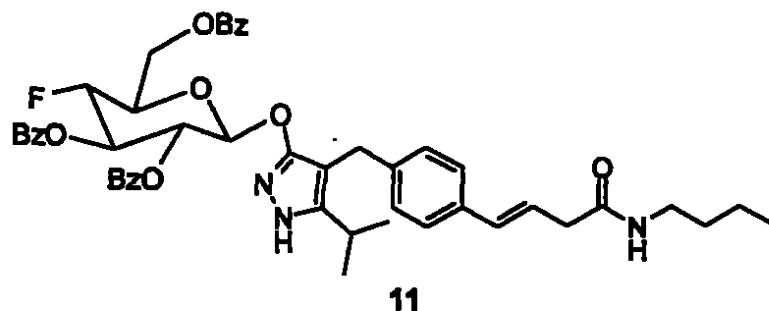
10

15

Verbindung 10:

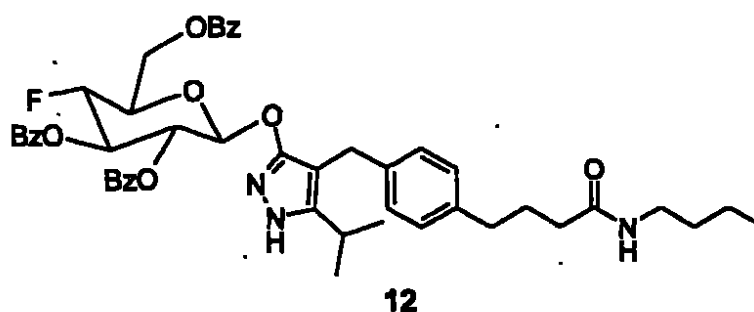
7,20 g des Glykosids 7 werden in 109 mL Acetonitril gelöst und mit 41,9 mg Pd(OAc)₂,
 5 113,6 mg Tri-*o*-tolyl-phosphin, 39,2 mL Triethylamin und 1,04 g Vinylessigsäure
 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 60h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird
 am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird durch Chromatographie
 über Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH/konz. Ammoniak = 30/5/1) gereinigt. Man erhält 6,18 g
 der Verbindung 10 als farbloses Wachs. C₄₄H₄₁FN₂O₁₀ (776,8).

10

Verbindung 11:

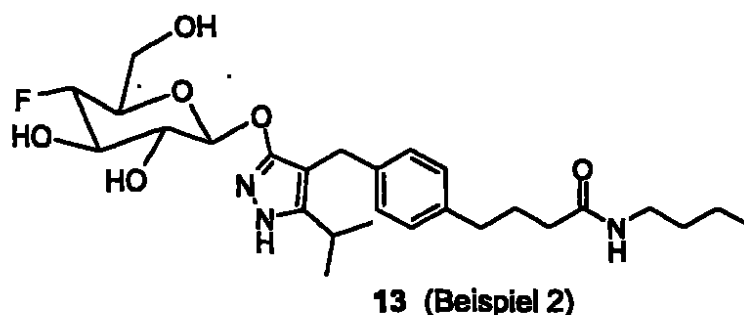
100 mg der Verbindung 10 werden in 4,00 mL Dichlormethan gelöst und 9,41 mg n-
 15 Butylamin, 119,8 mg Diisopropylethylamin, 26,1 mg 1-Hydroxybenzotriazol und 30 mg
 N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid werden zugegeben. Das
 Reaktionsgemisch wird 16h bei 20 °C gerührt. Die Lösung wird nacheinander mit
 jeweils mit 5 mL NaHCO₃-Lösung, 5 mL 0,2-M-Salzsäure und 5 mL gesättigter NaCl-
 Lösung gewaschen. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das
 20 Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung zur Verbindung 12 umgesetzt. C₄₈H₅₀FN₂₃O₉
 (831,9).

41

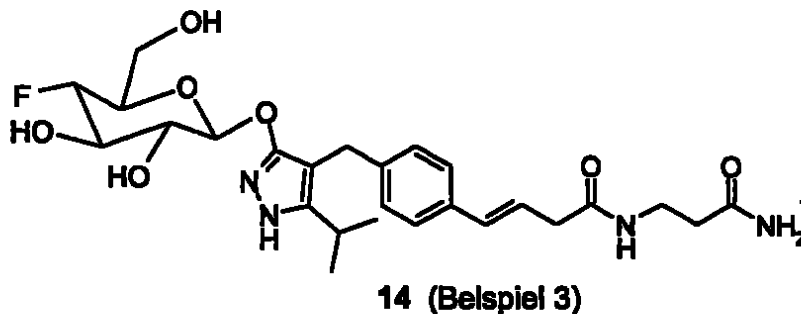
Verbindung 12:

- 5 82 mg der Verbindung 11 werden in 5,00 mL Methanol gelöst und 10,5 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16h unter 1 bar H_2 -Atmosphäre geführt. Palladium auf Kohle wird abfiltriert, und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Eine weitere Reinigung des Rohprodukts über Kieselgel ist nicht erforderlich. Man erhält 72 mg der gewünschten Verbindung 12 als farbloses Wachs. $C_{48}H_{52}FN_{23}O_9$ (834,0).

10

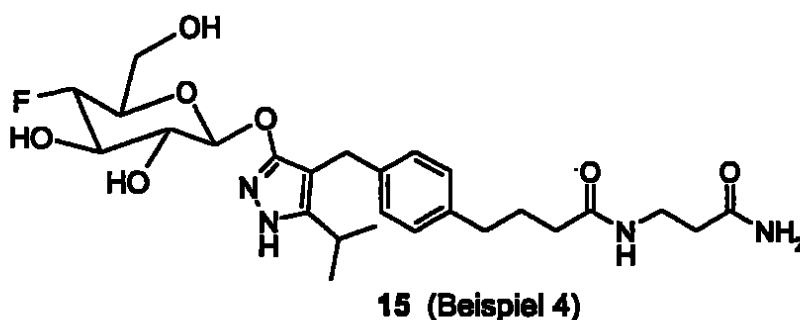
Verbindung 13 (Beispiel 2):

- 15 72 mg des Glykosids 12 werden in 10 mL Methanol gelöst und mit 1,72 mL einer 2-M methanolischen Natriummethylat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4h bei 20 °C gerührt und mit 46,2 mg Ammoniumchlorid versetzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das Rohprodukt wird über Kieselgel gereinigt (zunächst mit Ethylacetat/Heptan = 5/1; anschließend
- 20 Methylenchlorid/Methanol/konz.Amoniak = 30/5/1). Man erhält 24 mg der Verbindung 13 als farblosen Feststoff. $C_{27}H_{40}FN_3O_9$ (521,63): MS (ESI⁺) 522,57 (M+H⁺).

Verbindung 14 (Beispiel 3):

- 5 Die Synthese von Verbindung 14 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit 3-Aminopropionamid Hydrochlorid umgesetzt wird, und ohne die anschließende Hydrierung durchzuführen, erhält man Verbindung 14 als farblosen Feststoff. $C_{28}H_{35}FN_4O_7$ (534,6): MS (ESI⁺) 535,44 (M+H⁺).

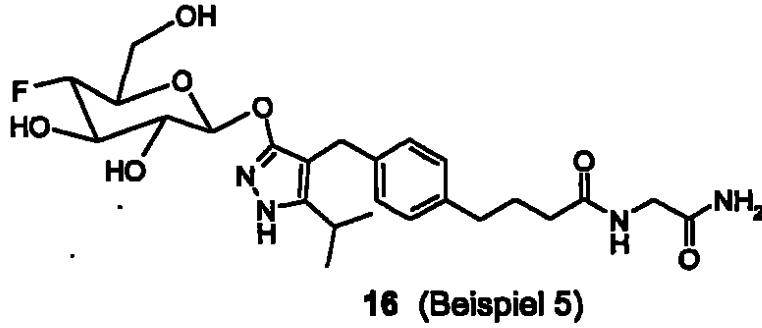
10

Verbindung 15 (Beispiel 4):

- 15 Die Synthese von Verbindung 15 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit 3-Aminopropionamid Hydrochlorid umgesetzt wird, erhält man Verbindung 15 als farblosen Feststoff. $C_{28}H_{37}FN_4O_7$ (536,6): MS (ESI⁺) 537,44 (M+H⁺).

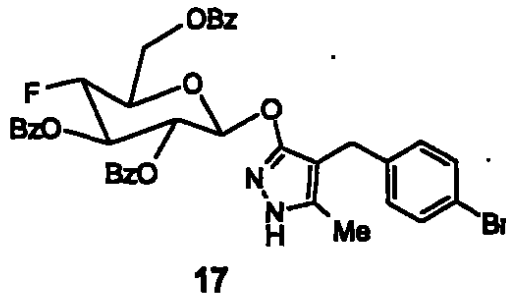
20

Verbindung 16 (Beispiel 5):

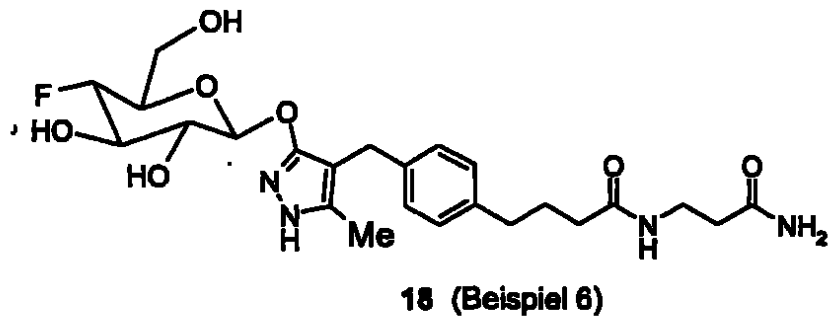


Die Synthese von Verbindung 16 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von
 5 Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit Glycinamid Hydrochlorid umgesetzt wird, erhält man Verbindung 16 als farbloses Wachs. $C_{25}H_{35}FN_4O_7$ (522,6): MS (ESI⁺) 523,38 (M+H⁺).

10 Verbindung 17:



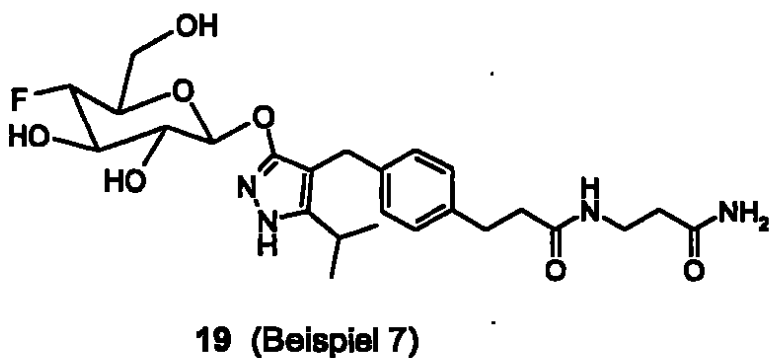
Die Synthese von Verbindung 17 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von
 15 Verbindung 7 (Schema I). Jedoch wird anstatt von Isobutyrylessigsäuremethylester von Ethylacetoacetat ausgegangen. Man erhält die Verbindung 17 als farblosen Feststoff. $C_{38}H_{32}BrFN_2O_8$ (743,6).

Verbindung 18 (Beispiel 6):

- 5 Die Synthese von Verbindung 18 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von Verbindung 15 (Beispiel 4). Jedoch wird anstatt von Glykosid 10 von dem Glykosid 17 ausgegangen. Man erhält die Verbindung 18 als farbloses Wachs.

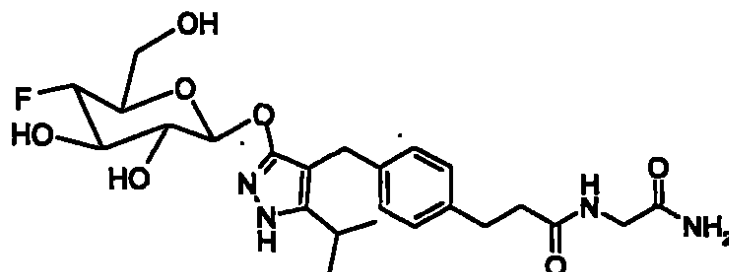
$C_{24}H_{33}FN_4O_7$ (508,6): MS (ESI⁺) 509,33 (M+H⁺).

10

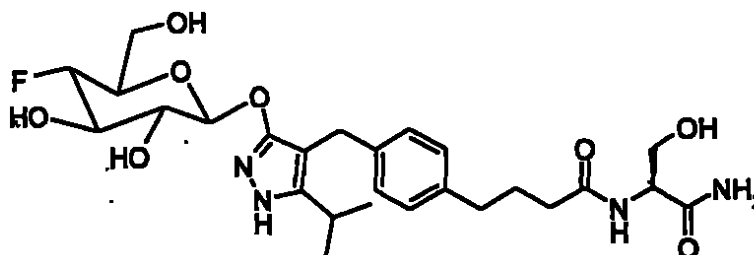
Verbindung 19 (Beispiel 7):

- 15 Die Synthese von Verbindung 19 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von Verbindung 15 (Beispiel 4). Jedoch wird die Bromverbindung 7 anstatt mit Vinyllessigsäure mit Acrylsäure umgesetzt. Man erhält die Verbindung 19 als farbloses Wachs. $C_{25}H_{35}FN_4O_7$ (522,6): MS (ESI⁺) 523,42 (M+H⁺).

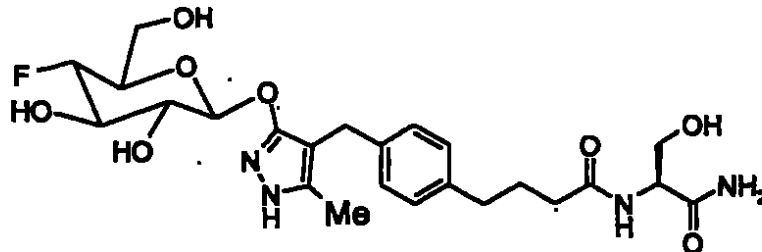
20

Verbindung 20 (Beispiel 8):**20 (Beispiel 8)**

Die Synthese von Verbindung 20 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von Verbindung 19 (Beispiel 7). Jedoch wird bei der Amidkupplung 3-Aminopropionamid Hydrochlorid durch Glycinamid Hydrochlorid ersetzt. Man erhält die Verbindung 20 als farbloses Wachs. $C_{24}H_{33}FN_4O_7$ (508,6): MS (ESI⁺) 509,29 (M+H⁺).

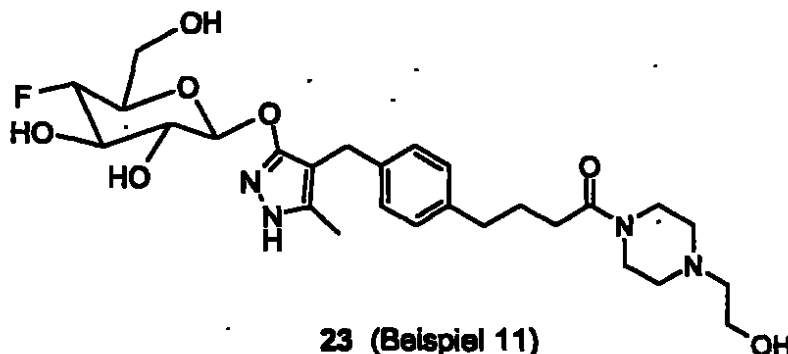
Verbindung 21 (Beispiel 9):**21 (Beispiel 9)**

Die Synthese von Verbindung 21 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit L-Serinamid Hydrochlorid umgesetzt wird, erhält man Verbindung 21 als farblosen Feststoff. $C_{28}H_{37}FN_4O_8$ (552,6): MS (ESI⁺) 553,29 (M+H⁺).

Verbindung 22 (Beispiel 10):**22 (Beispiel 10)**

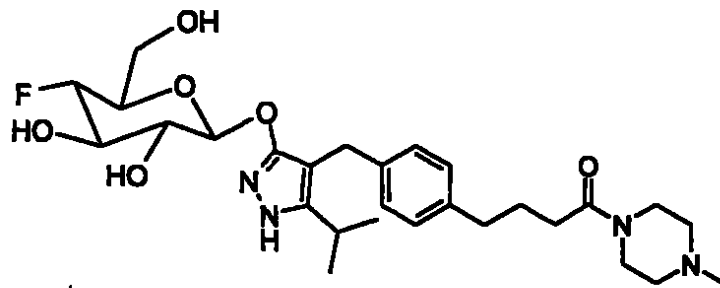
- 5 Die Synthese von Verbindung 22 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von Verbindung 18 (Beispiel 6). Ausgehend vom Glykosid 17, das jedoch nicht mit 3-Aminopropionamid Hydrochlorid, sondern mit L-Serinamid Hydrochlorid umgesetzt wird, erhält man Verbindung 22 als farbloses Wachs. $C_{24}H_{33}FN_4O_8$ (524,6): MS (ESI⁺) 525,31 (M+H⁺).

10

Verbindung 23 (Beispiel 11):**23 (Beispiel 11)**

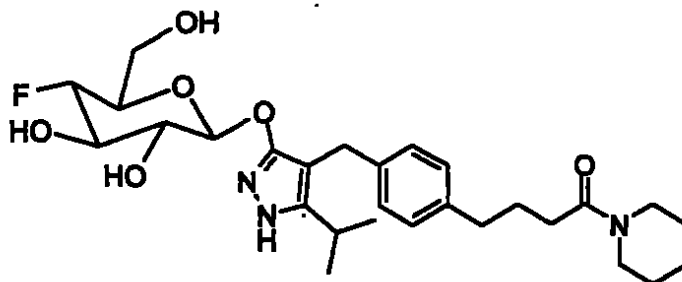
- 15 Die Synthese von Verbindung 23 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 18 (Beispiel 6). Ausgehend vom Glykosid 17, das jedoch nicht mit 3-Aminopropionamid Hydrochlorid, sondern mit N-(2-Hydroxyethyl)piperazin umgesetzt wird, erhält man Verbindung 23 als farbloses Wachs. $C_{27}H_{39}FN_4O_7$ (550,6): MS (ESI⁺) 551,30 (M+H⁺).

20

Verbindung 24 (Beispiel 12):**24 (Beispiel 12)**

- 5 Die Synthese von Verbindung 24 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit N-Methylpiperazin umgesetzt wird, erhält man Verbindung 24 als farbloses Wachs. $C_{28}H_{41}FN_4O_8$ (548,7): MS (ESI⁺) 549,30 (M+H⁺).

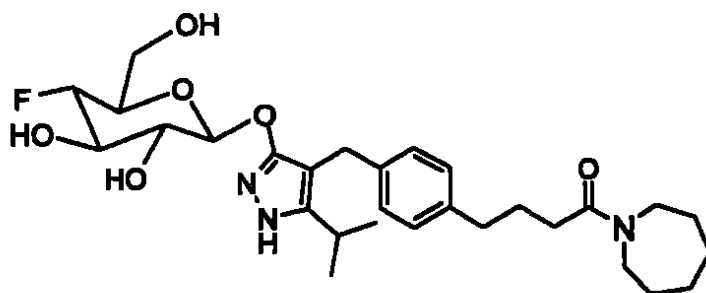
10

Verbindung 25 (Beispiel 13):**25 (Beispiel 13)**

- 15 Die Synthese von Verbindung 25 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit Piperidin umgesetzt wird, erhält man Verbindung 25 als farbloses Wachs. $C_{28}H_{40}FN_3O_8$ (533,7): MS (ESI⁺) 534,54 (M+H⁺).

20

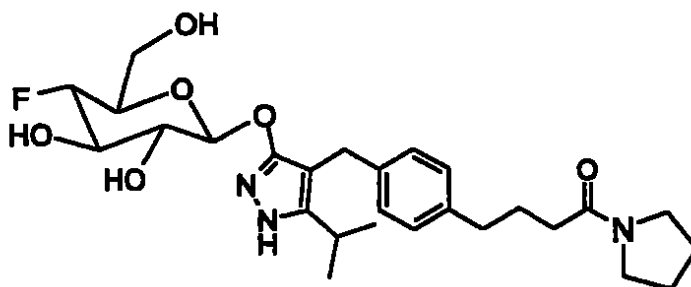
Verbindung 26 (Beispiel 14):



26 (Beispiel 14)

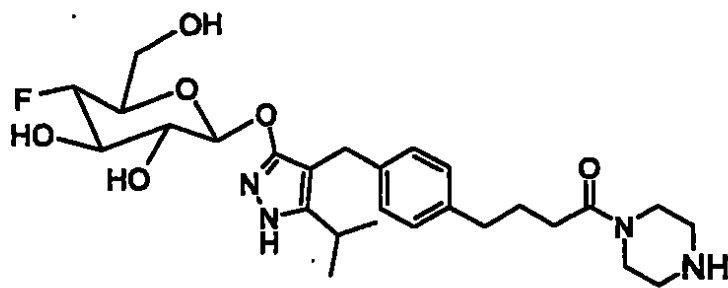
Die Synthese von Verbindung 26 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit Hexahydro-1H-azepin umgesetzt wird, erhält man Verbindung 26 als farbloses Wachs. $C_{29}H_{42}FN_3O_6$ (547,7): MS (ESI⁺) 548,56 (M+H⁺).

10 Verbindung 27 (Beispiel 15):

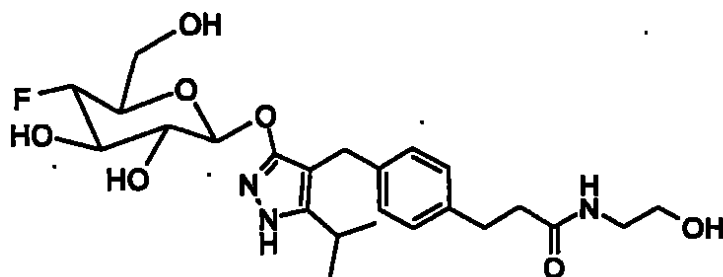


27 (Beispiel 15)

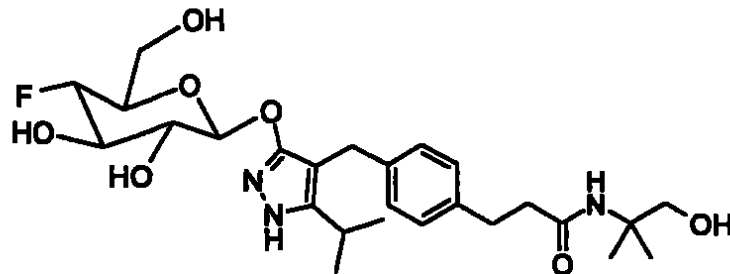
Die Synthese von Verbindung 27 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit Pyrrolidin umgesetzt wird, erhält man Verbindung 27 als farbloses Wachs. $C_{27}H_{38}FN_3O_8$ (519,6): MS (ESI⁺) 520,52 (M+H⁺).

Verbindung 28 (Beispiel 16):**28 (Beispiel 16)**

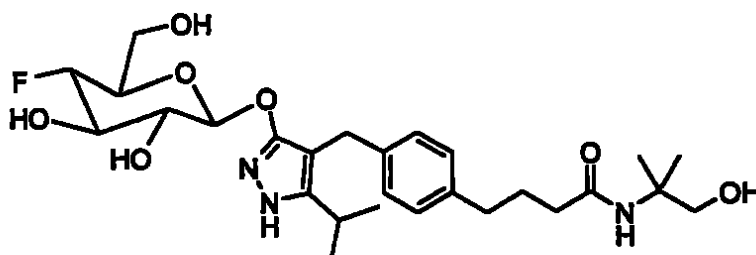
Die Synthese von Verbindung 28 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von
 5 Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit Benzyl-1-piperazincarboxylat umgesetzt wird, erhält man Verbindung 28 als farblores Wachs. $C_{27}H_{39}FN_4O_6$ (534,6): MS (ESI⁺) 535,32 (M+H⁺).

10 Verbindung 29 (Beispiel 17):**29 (Beispiel 17)**

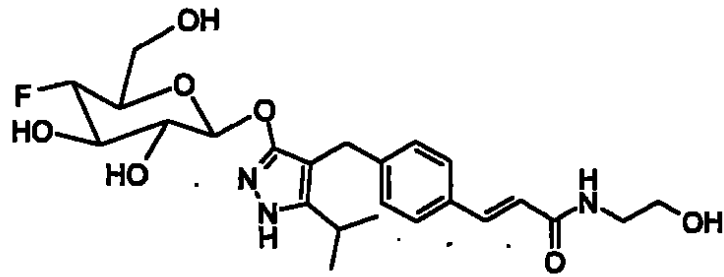
Die Synthese von Verbindung 29 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von
 Verbindung 19 (Beispiel 7). Jedoch wird bei der Amidkupplung 3-Aminopropionamid
 15 Hydrochlorid durch 2-Aminoethanol ersetzt. Man erhält die Verbindung 29 als farblores Öl. $C_{24}H_{34}FN_3O_7$ (495,6): MS (ESI⁺) 496,43 (M+H⁺):

Verbindung 30 (Beispiel 18):**30 (Beispiel 18)**

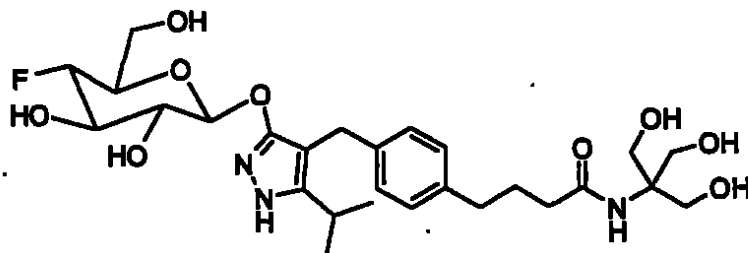
Die Synthese von Verbindung 30 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von
 5 Verbindung 19 (Beispiel 7). Jedoch wird bei der Amidkupplung 3-Aminopropionamid
 Hydrochlorid durch 2-Amino-2-methyl-1-propanol ersetzt. Man erhält die Verbindung
 30 als farbloses Öl. $C_{28}H_{38}FN_3O_7$ (523,6): MS (ESI⁺) 524,26 (M+H⁺).

10 Verbindung 31 (Beispiel 19):**31 (Beispiel 19)**

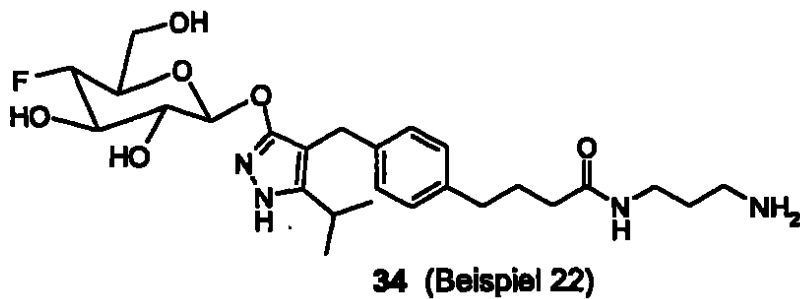
Die Synthese von Verbindung 31 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von
 Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-
 15 Butylamin, sondern mit 2-Amino-2-methyl-1-propanol umgesetzt wird, erhält man
 Verbindung 31 als farblosen Feststoff. $C_{27}H_{40}FN_3O_7$ (537,6): MS (ESI⁺) 538,28 (M+H⁺).

Verbindung 32 (Beispiel 20):**32 (Beispiel 20)**

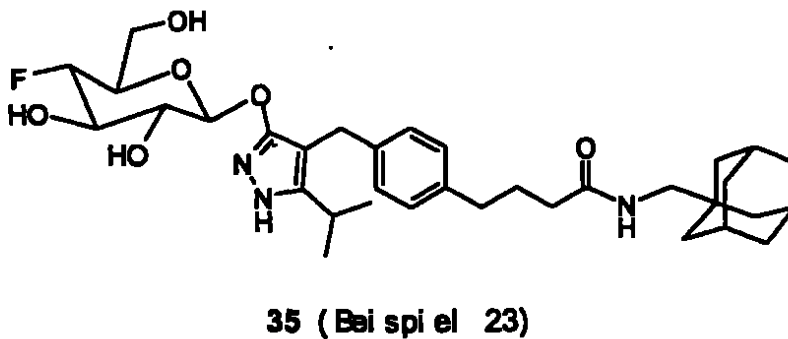
Die Synthese von Verbindung 32 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von
 5 Verbindung 29 (Beispiel 17). Jedoch wird die Stufe der Hydrierung nicht durchgeführt.
 Man erhält die Verbindung 32 als farbloses Wachs. $C_{24}H_{32}FN_3O_7$ (493,6): MS (ESI⁺)
 494,28 (M+H⁺).

10 Verbindung 33 (Beispiel 21):**33 (Beispiel 21)**

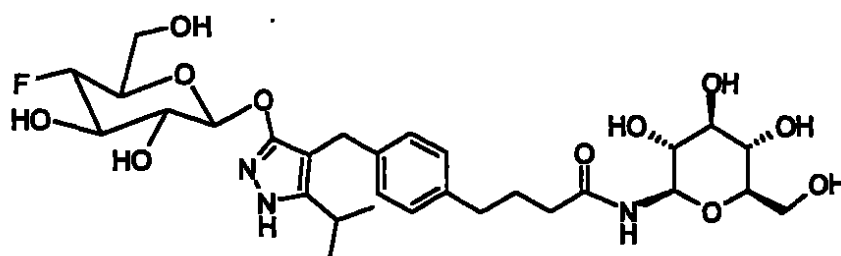
Die Synthese von Verbindung 33 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von
 Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-
 15 Butylamin, sondern mit Tris(hydroxymethyl)aminomethan umgesetzt wird, erhält man
 Verbindung 33 als farblosen Feststoff. $C_{27}H_{40}FN_3O_9$ (569,6): MS (ESI⁺) 570,33 (M+H⁺).

Verbindung 34 (Beispiel 22):

Die Synthese von Verbindung 34 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit N-Carbobenzoxy-1,3-diaminopropan Hydrochlorid umgesetzt wird, erhält man Verbindung 34 als farbloses Öl. $C_{28}H_{39}FN_4O_6$ (522,6): MS (ESI⁺) 522,52 (M+H⁺).

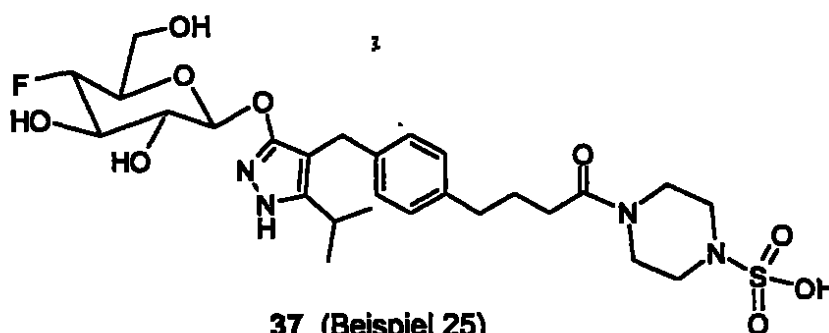
10 Verbindung 35 (Beispiel 23):

Die Synthese von Verbindung 35 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit 1-Adamantan-methylamin umgesetzt wird, erhält man Verbindung 35 als farbloses Wachs. $C_{34}H_{49}FN_3O_6$ (613,8): MS (ESI⁺) 614,45 (M+H⁺).

Verbindung 36 (Beispiel 24):**36 (Beispiel 24)**

Die Synthese von Verbindung 36 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von
 5 Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-amino-1-deoxy-beta-D-glucose umgesetzt wird, erhält man Verbindung 36 als farbloses Öl. $C_{29}H_{42}FN_3O_{11}$ (627,7); MS (ESI⁺) 628,25 (M+H⁺).

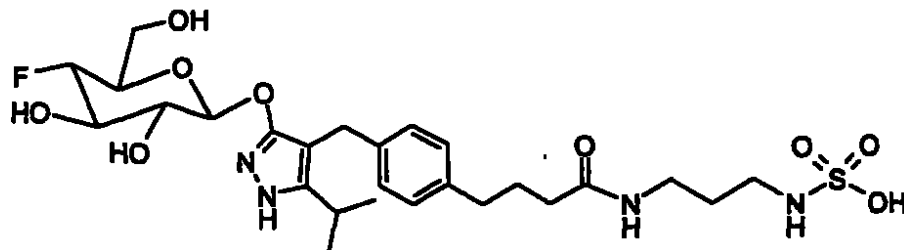
10

Verbindung 37 (Beispiel 25):**37 (Beispiel 25)**

Die Synthese von Verbindung 37 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute
 15 von Verbindung 28 (Beispiel 16). Jedoch wird vor der letzten Stufe, der Entschüttung mit Natriummethanolat, eine Umsetzung mit Schwefeltrioxid-Triethylamin Komplex durchgeführt: Dazu werden 63,0 mg der Piperazin-Verbindung in 10,0 mL Methanol gelöst und bei 0 °C mit 202 mg Schwefeltrioxid Triethylamin Komplex versetzt und 2h bei 0 °C gerührt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das
 20 Rohprodukt wird über Kieselgel gereinigt (Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 30/5/1). Man erhält 59 mg der Sulfat-Verbindung, die analog der der Synthese von

Verbindung 28 mit Natriummethylat in die Verbindung 37 überführt wird, die man als farbloses Wachs erhält. $C_{27}H_{39}FN_4O_9S$ (614,7): MS (ESI⁺) 615,42 (M+H⁺).

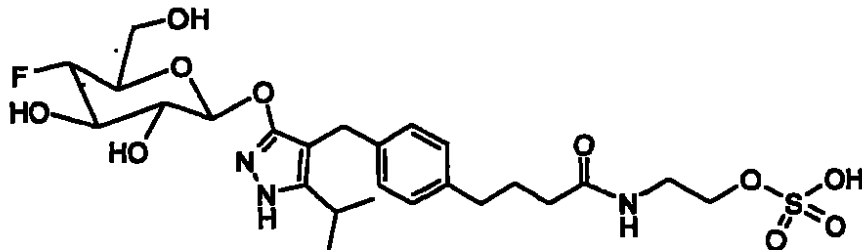
5 **Verbindung 38 (Beispiel 26):**



38 (Beispiel 26)

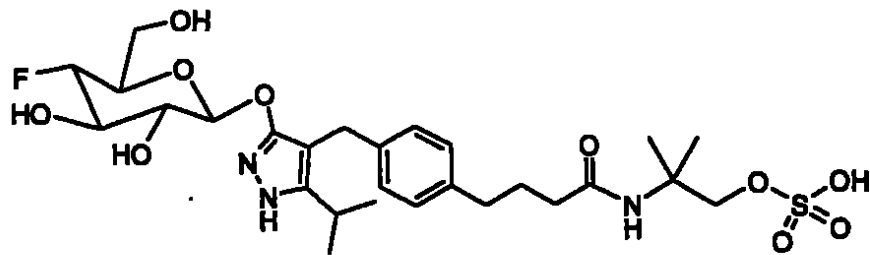
Die Synthese von Verbindung 38 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 37 (Beispiel 25). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit Benzyl-1-piperazincarboxylat, sondern mit N-Carbobenzoxy-1,3-diaminopropan Hydrochlorid umgesetzt wird, erhält man Verbindung 38 als farbloses Wachs. $C_{28}H_{39}FN_4O_9S$ (602,7): MS (ESI⁺) 603,41 (M+H⁺).

15 **Verbindung 39 (Beispiel 27):**

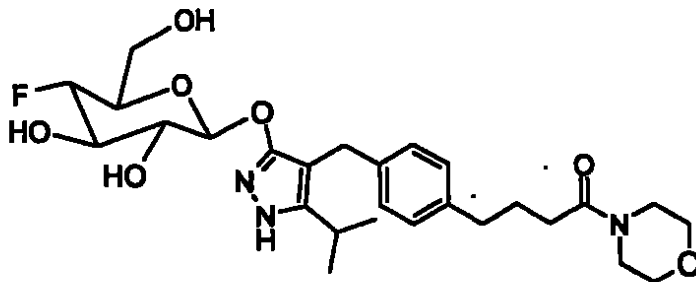


39 (Beispiel 27)

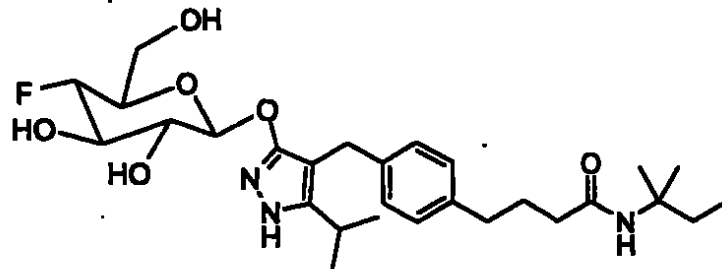
Die Synthese von Verbindung 39 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von Verbindung 37 (Beispiel 25). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit Benzyl-1-piperazincarboxylat, sondern mit 2-Aminoethanol umgesetzt wird, erhält man Verbindung 39 als farbloses Wachs. $C_{25}H_{36}FN_3O_{10}S$ (589,6): MS (ESI⁺) 588,50 (M⁺-H).

Verbindung 40 (Beispiel 28):**40 (Beispiel 28)**

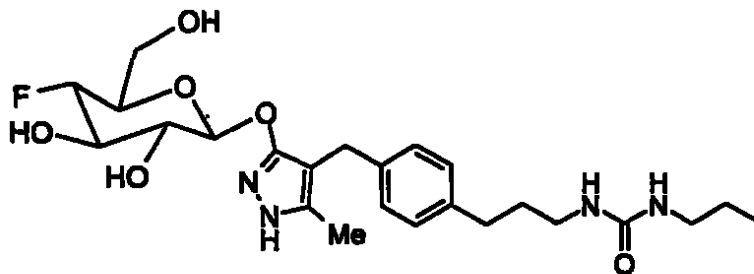
Die Synthese von Verbindung 40 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von
 5 Verbindung 37 (Beispiel 25). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit Benzyl-1-piperazincarboxylat, sondern mit 2-Amino-2-methyl-1-propanol umgesetzt wird, erhält man Verbindung 40 als farbloses Wachs. $C_{27}H_{40}FN_3O_{10}S$ (617,7): MS (ESI⁺) 616,52 (M⁺-H).

Verbindung 41 (Beispiel 29):**41 (Beispiel 29)**

Die Synthese von Verbindung 41 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von
 15 Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit Morpholin umgesetzt wird, erhält man Verbindung 41 als hellgelbes Wachs. $C_{27}H_{38}FN_3O_7$ (535,6): MS (ESI⁺) 536,48 (M+H⁺).

Verbindung 42 (Beispiel 30):**42 (Beispiel 30)**

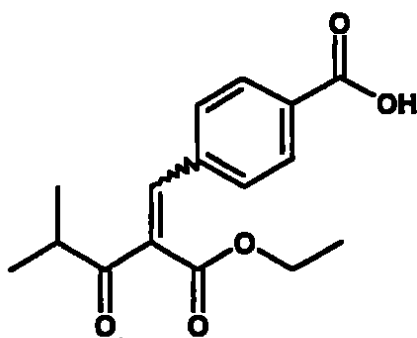
Die Synthese von Verbindung 42 erfolgt analog der beschriebenen Syntheseroute von
 5 Verbindung 13 (Beispiel 2). Ausgehend vom Glykosid 10, das jedoch nicht mit n-Butylamin, sondern mit tert-Amylamin umgesetzt wird, erhält man Verbindung 42 als hellgelbes Wachs. $C_{28}H_{42}FN_3O_6$ (535,7): MS (ESI⁺) 536,54 (M+H⁺).

10 Verbindung 43 (Beispiel 31):**43 (Beispiel 31)**

41,3 mg 1-Allyl-3-propyl-harnstoff werden in 5,00 mL THF gelöst und mit 1,21 mL einer
 0,5-M 9-BBN-Lösung in Toluol versetzt und 4h bei 20 °C gerührt. Anschließend
 15 werden eine Lösung aus 180 mg des Glykosids 17 in 10,0 mL Toluol, 7,4 mg Tri-o-tolyl-phosphin, 102,7 mg Kaliumphosphat und 2,7 mg Pd(OAc)₂ zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3h auf 100 °C erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, und die organische Phase wird mit 10 mL Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt
 20 wird durch Chromatographie über Kieselgel (EtOAc/Heptan) gereinigt. Man erhält 59 mg eines farblosen Feststoffs, der analog der Darstellung von Verbindung 13 (Beispiel

2) mit Natriummethylat umgesetzt wird. Man erhält Verbindung 43 als farbloses Wachs $C_{24}H_{35}FN_4O_6$ (494,6) MS (ESI⁺) 494,12 (M⁺).

5 **4-(2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-3-oxo-pent-1-enyl)-benzoesäure (Mischung von E/Z-Isomeren) (44):**

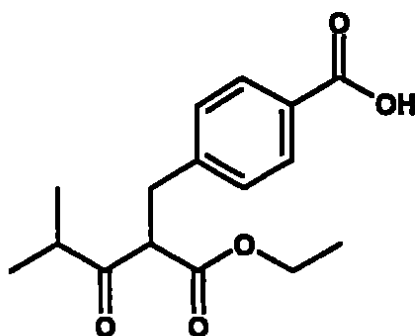


44

29,0 g Ethylisobutyrylacetat und 33,0 g 4-Carboxybenzaldehyd werden für 6h am Wasserabscheider erhitzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, in Ethylacetat aufgenommen und mit 20%-iger Ammoniumchloridlösung und ges.

10 Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und direkt weiter zu 45 umgesetzt. Man erhält 50,0 g eines Öls. $C_{18}H_{18}O_5$ (290,3): MS (ESI⁺): 291,1 (M+H)⁺, t_R = 1,42 min (Gradient 2)

15 **4-(2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-3-oxo-pentyl)-benzoesäure (45):**

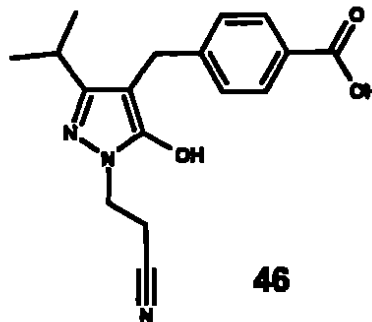


45

50g 4-(2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-3-oxo-pent-1-enyl)-benzoesäure werden in 300 mL THF gelöst, mit 1,00 g Palladium auf Kohle (10%) versetzt und für 24h bei 4bar

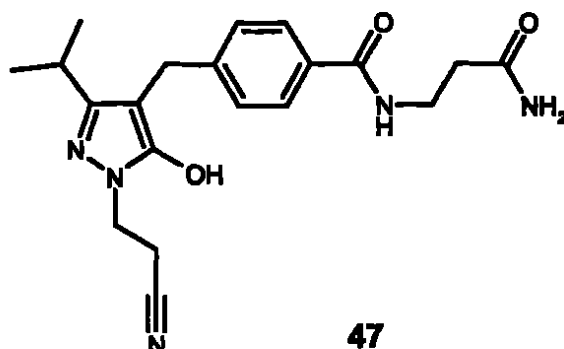
Wasserstoffdruck im Autoklaven hydriert. Der Ansatz wird mit Dichlormethan verdünnt, über Celite abgesaugt, der Rückstand wird mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Ethylacetat/n-Heptan = 3/1) Man erhält 45 g der Verbindung 45 als Öl. $C_{18}H_{20}O_5$ (292,3) MS (ESI⁺): 293,1 (M+H)⁺, t_R = 1,37 min (Gradient 2).

4-[1-(2-Cyano-ethyl)-5-hydroxy-3-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-benzoesäure (46)



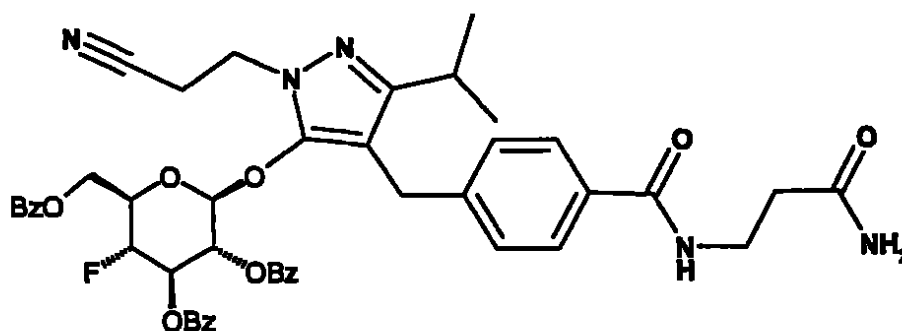
15g der Verbindung 45 werden in 100 mL Eisessig gelöst. 7,4 mL 2-Cyanoethylhydrazin werden zugegeben und die Lösung wird für 2h auf 100°C erhitzt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit 20%iger Ammoniumchlorid-Lösung und mit ges. Natriumchloridlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Aus der Ethylacetatphase kristallisieren 2,40 g der gewünschten Verbindung 46. Die Mutterlauge wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Methanol:Eisessig = 100:10:1). Man erhält weitere 1.10 g der Verbindung 46, sowie 7,0 g reisoliertes Edukt 45. $C_{17}H_{19}N_3O_3$ (313,4); MS (ESI⁺): 314,2 (M+H)⁺, t_R = 0,97 min (Gradient 2).

N-(2-Carbamoyl-ethyl)-4-[1-(2-cyano-ethyl)-5-hydroxy-3-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-benzamid (47):



500 mg der Verbindung 46 und 145 mg α -Alaninamid-Hydrochlorid werden in 10 mL
 5 Dichlormethan vorgelegt, mit 0,8 mL N,N-Diisopropylethylamin, 215 mg 1-Hydroxybenzotriazol und 306 mg 1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid versetzt. Die Lösung rührt für 12h. Die Lösung wird eingengt und das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol/Eisessig 100:0:5 $\Rightarrow$ 100:10:5). Man erhält 440 mg der
 10 gewünschten Verbindung 47. $C_{20}H_{25}N_5O_3$ (383,5); MS (ESI⁺): 384,2 (M+H)⁺, t_R = 3,58 min (Gradient 3).

Verbindung 48:



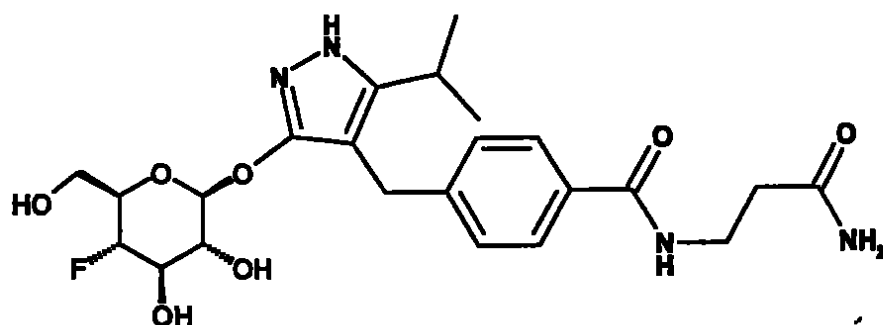
15

300 mg der Verbindung 47, 436 mg der Verbindung 4, und 324 mg Kaliumcarbonat werden in 25 mL Acetonitril und 2,5 mL Wasser suspendiert und für 72h geführt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen und die
 20 kombinierte organische Phase mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung extrahiert.

Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol = 100/5). Man erhält 207 mg des Glykosids 48 als farblosen Feststoff. $C_{47}H_{48}FN_5O_{10}$ (859,9); MS (ESI⁺): 860,3 (M+H)⁺, t_R = 1,70 min (Gradient 2).

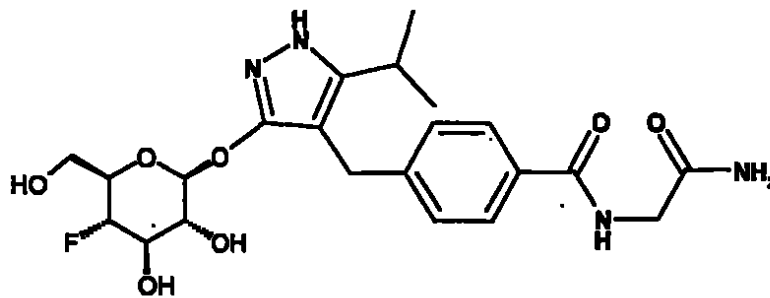
5

Verbindung 49 (Beispiel 32):



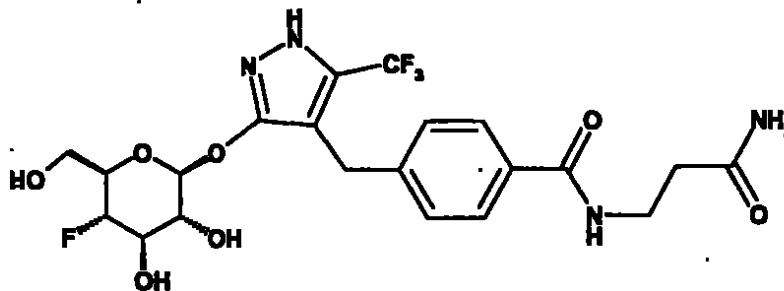
49 (Beispiel 32)

- 10 200 mg der Verbindung 48 werden in 15 mL THF gelöst und unter Argon auf -78° gekühlt. Durch ein Septum werden langsam 0,81 mL Lithium-bis(trimethylsilyl)amid-Lösung (1M in Hexan) zugegeben. Nach 30 min. werden in der Kälte 2 mL 20%-ige Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt. 2 mL ges. Natriumchloridlösung wird zugegeben, die organische Phase wird
- 15 abgetrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand in ein Gemisch aus Triethylamin : Methanol : Wasser (14 mL 1:3:3) aufgenommen. Die Lösung rührt für 24h, wird anschließend zur Trockene eingeeengt und dann über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 50 mg der Verbindung 49 als farblosen
- 20 Feststoff. $C_{23}H_{31}FN_4O_7$ (494,5); MS (ESI⁻): 493,2 (M-H)⁻, t_R = 3,58 min (Gradient 3); t_R = 0,97 min (Gradient 1).

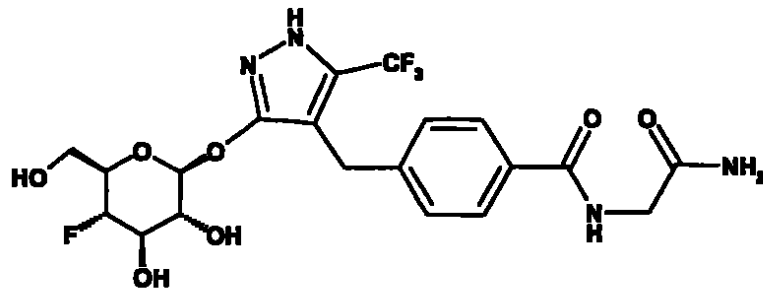
Verbindung 50 (Beispiel 33):**50 (Beispiel 33)**

Die Synthese von Verbindung 50 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von Verbindung 49 (Beispiel 32). Jedoch wird nicht β -Alaninamid, sondern Glycinamid Hydrochlorid eingesetzt. Man erhält Verbindung 50 als farblosen Feststoff.

$C_{22}H_{29}FN_4O_7$ (480,5): MS (ESI⁺) 481,19 (M+H⁺).

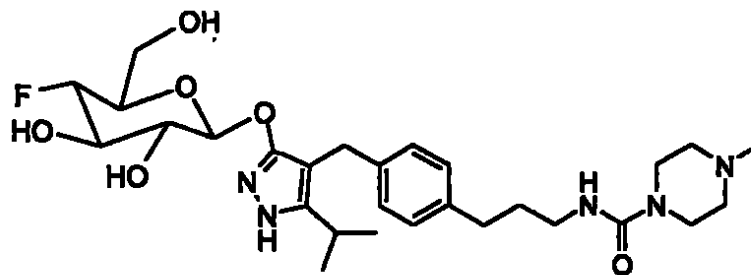
Verbindung 51 (Beispiel 34)**51 (Beispiel 34)**

Die Synthese von Verbindung 51 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von Verbindung 49 (Beispiel 32). Jedoch wird nicht von Ethyl-isobutylacetat, sondern von 4,4,4-Trifluoracetoacetat ausgegangen. Man erhält Verbindung 51 als farblosen Feststoff. $C_{21}H_{24}F_4N_4O_7$ (520,4): MS (ESI⁺) 521,16 (M+H⁺).

Verbindung 52 (Beispiel 35):**52 (Beispiel 35)**

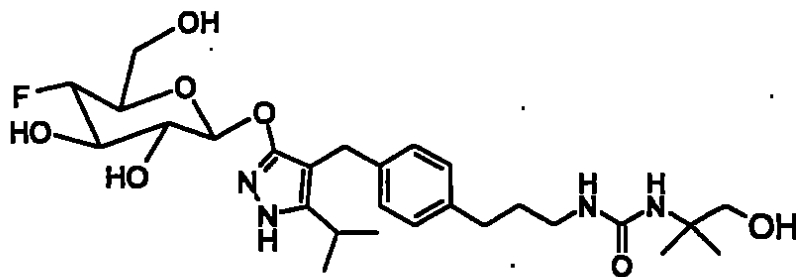
Die Synthese von Verbindung 52 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von

- 5 Verbindung 50 (Beispiel 33). Jedoch wird nicht von Ethyl-isobutylacetat, sondern von 4,4,4-Trifluoracetoacetat ausgegangen. Man erhält Verbindung 52 als farblosen Feststoff. $C_{20}H_{22}F_4N_4O_7$ (506,4); MS (ESI⁺) 507,16 (M+H⁺).

10 Verbindung 53 (Beispiel 36):**53 (Beispiel 36)**

Die Synthese von Verbindung 53 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von

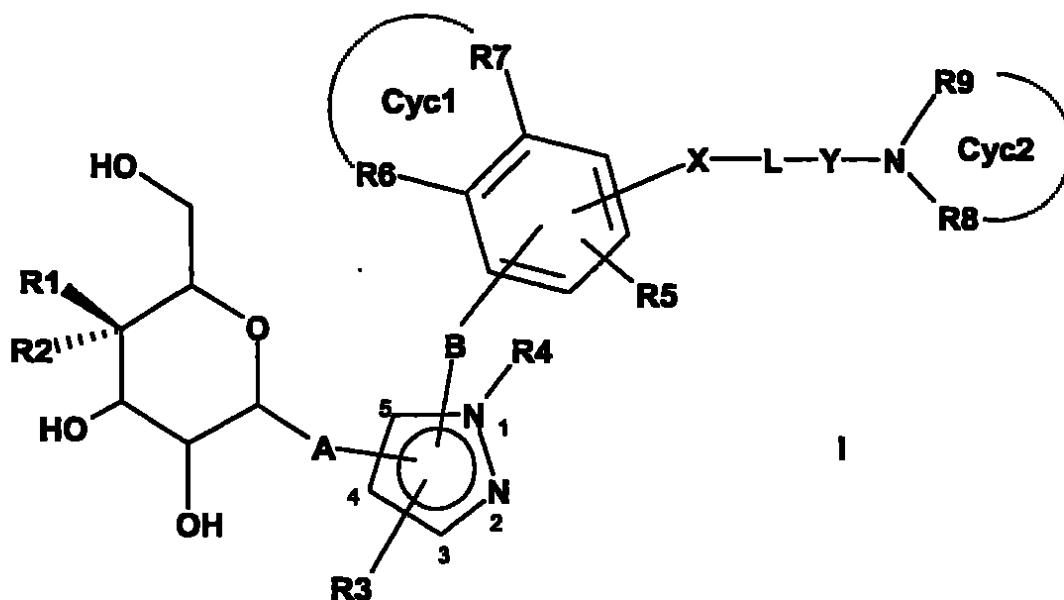
- 15 Verbindung 43 (Beispiel 31). Jedoch wird nicht von 1-Allyl-3-propyl-harnstoff, sondern von 1-(N-Methylpiperazin)-3-Allyl-harnstoff ausgegangen, und statt des Glykosids 17 wird das Glykosid 7 eingesetzt. Man erhält Verbindung 53 als farblosen Feststoff. $C_{28}H_{42}FN_5O_8$ (563,7).

Verbindung 54 (Beispiel 37):**54 (Beispiel 37)**

Die Synthese von Verbindung 54 erfolgt analog der beschriebenen Synthese von
 5 Verbindung 43 (Beispiel 31). Jedoch wird nicht von 1-Allyl-3-propyl-harnstoff, sondern
 von 1-(N-Methylpiperazin)-3-Allyl-harnstoff ausgegangen, und statt des Glykosids 17
 wird das Glykosid 7 eingesetzt. Man erhält Verbindung 54 als farblosen Feststoff.
 $C_{27}H_{41}FN_4O_7$ (552,7).

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R1 und R2 unabhängig voneinander, F oder H, wobei einer der Reste R1 oder R2 F sein muss;

A O, NH, CH₂, S oder eine Bindung;

R3 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, HO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carboxyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- bzw. O-Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)₆-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)₆-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl,

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

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

10 R4 Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{)-Alkenyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$, oder Phenyl, dass gegebenenfalls durch Halogen oder $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ substituiert sein kann;

15 B $(\text{C}_0\text{-C}_{15})\text{-Alkyl}$ en, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylen-Rests unabhängig voneinander durch $-\text{O}-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-(\text{S}=\text{O})-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl})-$, $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl-Phenyl})-$ oder $-\text{NH}-$ ersetzt sein können;

20 R5, R6, R7 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF_3 , NO_2 , CN, COOH , $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{CO(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{)-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{)-Alkinyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{HO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$ en, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$ en- $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, wobei in den Alkyl-, Alkenyl, Alkinyl bzw. O-Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

25 $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}]_2$, $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{S-(CH}_2)_o\text{-Phenyl}$, SCF_3 , $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{SO-(CH}_2)_o\text{-Phenyl}$, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_o\text{-Phenyl}$, wobei $o = 0 - 6$ sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, NH_2 substituiert sein kann;

30 NH_2 , $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl})_2$, $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, Phenyl, $\text{O-(CH}_2)_o\text{-Phenyl}$, wobei $o = 0 - 6$ sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₈)-Alkyl, N((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂;

oder

R6 und R7 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc1, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc1 gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann;

X CO, O, NH, S, SO, SO₂ oder eine Bindung;

L (C₁-C₈)-Alkylen, (C₂-C₅)-Alkenylen, (C₂-C₅)-Alkinylen, wobei jeweils eine oder zwei CH₂-Gruppe(n) durch O oder NH ersetzt sein kann;

Y CO, NHCO, SO, SO₂, oder eine Bindung;

R8, R9 unabhängig voneinander Wasserstoff, SO₃H, Zuckerrest, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei ein oder mehrere CH₂-Gruppen des Alkyl-Rests unabhängig voneinander durch (C₁-C₈)-Alkyl, OH, (C₁-C₈)-Alkylen-OH, (C₂-C₅)-Alkenylen-OH, O-Zuckerrest, OSO₃H, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-Zuckerrest, NH-SO₃H, (C₁-C₈)-Alkylen-NH₂, (C₂-C₅)-Alkenylen-NH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-CONH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-CONH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-SONH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-SONH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-SO₂NH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-SO₂NH-(C₁-C₈)-Alkyl, Adamantyl substituiert sein können; oder

R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden N-Atom ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigten Ring Cyc2 bilden, wobei ein oder mehrere CH₂-Gruppen des Ringes auch durch O, S, NH, NSO₃H, N-Zuckerrest,

N-(C₁-C₈)-Alkyl, ersetzt sein kann, wobei ein oder mehrere CH₂-Gruppen des Alkyl-Rests unabhängig voneinander durch (C₁-C₈)-Alkyl, OH, (C₁-C₈)-Alkylen-OH, (C₂-C₈)-Alkenylen-OH, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-Zuckerrest, (C₁-C₈)-Alkylen-NH₂, (C₂-C₈)-Alkenylen-NH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-CONH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-CONH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-SONH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-SONH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-SO₂NH₂, (C₀-C₈)-Alkylen-SO₂NH-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein können,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

A O, NH, eine Bindung;

R3 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, HO-(C₁-C₈)-Alkylen, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-alkyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkylen-COOH, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; oder

R4 Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl;

B (C₀-C₈)-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkylen-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N((C₁-C₈)-Alkylen)-, -N((C₁-C₈)-Alkylen-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können.

3. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, worin die Zucker-Reste beta(β)-verknüpft sind und die Stereochemie in 2-, 3- und 5-Position des Zuckerrestes D-gluco-konfiguriert ist.

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

R1 Wasserstoff und

R2 Fluor,

oder

R1 Fluor und

R2 Wasserstoff;

A O, NH;

R3 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

B (C₀-C₄)-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkylen-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, CHF-, -CF₂- oder -NH- ersetzt sein können;

R5, R6, R7 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, HO-(C₁-C₆)-Alkylen, (C₁-C₆)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- bzw. O-Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl,

oder

R6 und R7 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc1, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc1 gegebenenfalls durch (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₄)-Alkyl, OCF₃ substituiert sein kann;

10 X CO, O, NH, eine Bindung;

L (C₁-C₈)-Alkylen, (C₂-C₅)-Alkenylen, wobei jeweils eine oder zwei CH₂-Gruppe(n) durch O oder NH ersetzt sein kann;

15 Y CO, NHCO, eine Bindung.

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

20 R1 Wasserstoff;

R2 Fluor;

A O;

25

R3 CF₃, Methyl, Isopropyl;

R4 Wasserstoff;

30 B (C₀-C₄)-Alkylen, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkylen-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CHF- oder -CF₂- ersetzt sein können;

X CO, O, eine Bindung;

5 L (C₁-C₄)-Alkylen, (C₂-C₄)-Alkenylen, wobei jeweils eine oder zwei CH₂-Gruppe(n) durch O oder NH ersetzt sein kann;

Y CO, NHCO, eine Bindung.

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

R1 Wasserstoff;

15 R2 Fluor;

A O;

B -CH₂;

20 R5 Wasserstoff, Cl, Methyl, Ethyl, OH, CF₃;

R6, R7 Wasserstoff;

25 X CO, O, eine Bindung;

L (C₁-C₃)-Alkylen, (C₂-C₃)-Alkenylen, wobei jeweils eine CH₂-Gruppe durch O oder NH ersetzt sein kann;

30 Y CO, NHCO, eine Bindung.

7. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin die Substituenten A und B eine benachbarte Stellung (ortho-Stellung) und R3 eine benachbarte Stellung (ortho-Stellung) zu B einnimmt.

5

8. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, worin bedeuten

R8, R9 unabhängig voneinander Wasserstoff, SO₃H, Zuckerrest, (C₁-C₄)-Alkyl, wobei der Alkyl-Rest unabhängig voneinander ein oder mehrfach durch (C₁-C₂)-Alkyl, OH, (C₁-C₂)-Alkylen-OH, OSO₃H, NH₂, CONH₂, SO₂NH₂, NH-SO₃H oder Adamantyl substituiert sein kann;
oder

10

R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden N-Atom ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigten Ring Cyc2 bilden, ausgewählt aus der Gruppe Piperazin, welches N-substituiert sein kann durch (C₁-C₂)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylen-OH oder SO₃H,
Piperidin, Azepan, Pyrrolidin oder Morpholin.

15

- 20 9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8.

10. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

25

11. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

30

12. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
- 5 13. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.
- 10 14. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
- 15 15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/005959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H17/02 A61K31/7056 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 213 296 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 12 June 2002 (2002-06-12)	1-15
A	EP 0 850 948 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD) 1 July 1998 (1998-07-01)	
P, X	WO 2004/052903 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 24 June 2004 (2004-06-24) the whole document	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

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

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

Date of the actual completion of the international search

24 November 2005

Date of mailing of the international search report

01/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bardilli, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005959

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1213296	A	12-06-2002	AT 264337 T 15-04-2004
			AU 782330 B2 21-07-2005
			AU 6727500 A 26-03-2001
			BG 106451 A 30-09-2002
			BR 0013667 A 11-06-2002
			CA 2382480 A1 08-03-2001
			CN 1377363 A 30-10-2002
			CZ 20020665 A3 12-06-2002
			DE 60009929 D1 19-05-2004
			DE 60009929 T2 31-03-2005
			DK 1213296 T3 16-08-2004
			ES 2216937 T3 01-11-2004
			HK 1050369 A1 10-12-2004
			HU 0203190 A2 28-01-2003
			WO 0116147 A1 08-03-2001
			MX PA02002271 A 31-10-2002
			NO 20020968 A 26-04-2002
			NZ 517439 A 28-03-2003
			PL 364800 A1 13-12-2004
			PT 1213296 T 31-08-2004
			RU 2232767 C2 20-07-2004
			SK 2872002 A3 09-01-2003
			TR 200201082 T2 22-07-2002
			TW 579378 B 11-03-2004
			UA 71994 C2 17-01-2005
			ZA 200201991 A 11-03-2003
EP 0850948	A	01-07-1998	AT 216704 T 15-05-2002
			AU 719726 B2 18-05-2000
			AU 4841697 A 02-07-1998
			BG 63546 B1 30-04-2002
			BG 102148 A 30-09-1998
			BR 9706471 A 18-05-1999
			CA 2225439 A1 26-06-1998
			CN 1190097 A 12-08-1998
			DE 69712172 D1 29-05-2002
			DE 69712172 T2 31-10-2002
			DK 850948 T3 29-07-2002
			ES 2176600 T3 01-12-2002
			HK 1014960 A1 06-12-2002
			HU 9702534 A2 28-07-1998
			ID 19290 A 02-07-1998
			IL 122666 A 01-06-2000
			NO 976072 A 29-06-1998
			PT 850948 T 30-08-2002
			RU 2156247 C2 20-09-2000
			TW 406086 B 21-09-2000
			US 6048842 A 11-04-2000
			ZA 9711560 A 24-06-1998
WO 2004052903	A	24-06-2004	AU 2003289911 A1 30-06-2004
			BR 0317283 A 08-11-2005
			CA 2508226 A1 24-06-2004
			DE 10258008 A1 08-07-2004
			EP 1572708 A1 14-09-2005

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/005959

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07H17/02 A61K31/7056 A61P3/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der EPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07H A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitrag Anspruch Nr.
A	EP 1 213 296 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 12. Juni 2002 (2002-06-12)	1-15
A	EP 0 850 948 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD) 1. Juli 1998 (1998-07-01)	
P,X	WO 2004/052903 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 24. Juni 2004 (2004-06-24) das ganze Dokument	
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweideutig erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsbasierender Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsbasierender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung betrachtet wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 24. November 2005		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 01/12/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Bard111, W

INTERNATIONALE RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2005/005959

Im Research Report angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1213296 A	12-06-2002	AT 264337 T	15-04-2004
		AU 782330 B2	21-07-2005
		AU 6727500 A	26-03-2001
		BG 106451 A	30-09-2002
		BR 0013667 A	11-06-2002
		CA 2382480 A1	08-03-2001
		CN 1377363 A	30-10-2002
		CZ 20020665 A3	12-06-2002
		DE 60009929 D1	19-05-2004
		DE 60009929 T2	31-03-2005
		DK 1213296 T3	16-08-2004
		ES 2216937 T3	01-11-2004
		HK 1050369 A1	10-12-2004
		HU 0203190 A2	28-01-2003
		WO 0116147 A1	08-03-2001
		MX PA02002271 A	31-10-2002
		NO 20020968 A	26-04-2002
		NZ 517439 A	28-03-2003
		PL 364800 A1	13-12-2004
		PT 1213296 T	31-08-2004
		RU 2232767 C2	20-07-2004
		SK 2872002 A3	09-01-2003
		TR 200201082 T2	22-07-2002
		TW 579378 B	11-03-2004
		UA 71994 C2	17-01-2005
		ZA 200201991 A	11-03-2003
EP 0850948 A	01-07-1998	AT 216704 T	15-05-2002
		AU 719726 B2	18-05-2000
		AU 4841697 A	02-07-1998
		BG 63546 B1	30-04-2002
		BG 102148 A	30-09-1998
		BR 9706471 A	18-05-1999
		CA 2225439 A1	26-06-1998
		CN 1190097 A	12-08-1998
		DE 69712172 D1	29-05-2002
		DE 69712172 T2	31-10-2002
		DK 850948 T3	29-07-2002
		ES 2176600 T3	01-12-2002
		HK 1014960 A1	06-12-2002
		HU 9702534 A2	28-07-1998
		ID 19290 A	02-07-1998
		IL 122666 A	01-06-2000
		NO 976072 A	29-06-1998
		PT 850948 T	30-08-2002
		RU 2156247 C2	20-09-2000
		TW 406086 B	21-09-2000
WO 2004052903 A	24-06-2004	US 6048842 A	11-04-2000
		ZA 9711560 A	24-06-1998
		AU 2003289911 A1	30-06-2004
		BR 0317283 A	08-11-2005
		CA 2508226 A1	24-06-2004
		DE 10258008 A1	08-07-2004
		EP 1572708 A1	14-09-2005

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

- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
22 December de 2005 (22.12.2005)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/121161 A1
-

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07H 17/02
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/005959
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 3 Junio 2005 (03.06.2005)
- (25) Idioma de Presentación: Alemán
- (26) Idioma de Publicación: Alemán
- (30) Datos de Prioridad:
10 2004 028 241.2 11 Junio 2004 (11.06.2004) DE
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** (Alemania/Alemania); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania.
- (72) Inventores: y
- (75) Inventores/Solicitantes (sólo US): **BRUMMERHOP Harm** (DE/DE); Günthersburgallee 72, 60389 Frankfurt (Alemania), **FRICK Wendelin** (DE/DE); Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (Alemania), **GLOMBIK Heiner** (DE/DE); Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (Alemania), **PLETTENBURG Oliver** (DE/DE); Hauptstrasse 36, 65799 Kelkheim (Alemania), **BICKEL Martin** (DE/DE); Mittelstedter Weg 3, 61348 Bad Homburg (Alemania), **HEUER Hubert** (DE/DE); Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (Alemania), **THEIS Stefan** (DE/DE); Textorstrasse 16, 60594 Frankfurt (Alemania).
- (81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

Con Reporte de Búsqueda Internacional.

50

(57) Resumen : La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



En la cual los radicales tienen los significados que se han indicado, y a las sales fisiológicamente compatibles de los mismos, y a un método para prepararlos. Los compuestos son adecuados, por ejemplo, como antidiabéticos.

Nuevos derivados fluoroglicosídicos de pirazoles, medicamentos que contienen estos compuestos, y el empleo de los mismos

La invención se refiere a derivados fluoroglicosídicos sustituidos de pirazoles, a sus sales fisiológicamente toleradas, y a derivados fisiológicamente funcionales.

En la bibliografía han sido descritas varias clases de sustancias que tienen efecto sobre el SGLT. El modelo para todas estas estructuras ha sido el producto natural florizina. De éste se han derivado las siguientes clases, que se describen en los documentos de propiedad industrial que se indican a continuación:

- glicósidos de propiofenona de Tanabe (WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 y EP 850948)
- 2-(glucopiranosiloxi)bencilbencenos de Kissei (WO 0244192, WO 0228872, WO 03011880 y WO 0168660)
- glucopiranosiloxipirazoles de Kissei, Bristol-Myers Squibb y Ajinomoto (WO 02068440, WO 02068439, WO 0236602, WO 01018147, WO 02053573, WO 03020737, WO 03090783, WO 04014932, WO 04019958 y WO 04018491)
- O-glicósido-benzamidas de Bristol-Meyers Squibb (WO 0174835 y WO 0174834)
- glucopiranosiloxitiofenos de Aventis (WO 04007517)
- y C-aril-glicósidos de Bristol-Meyers Squibb (WO 03099838, WO 0127128 y US 2002137903).

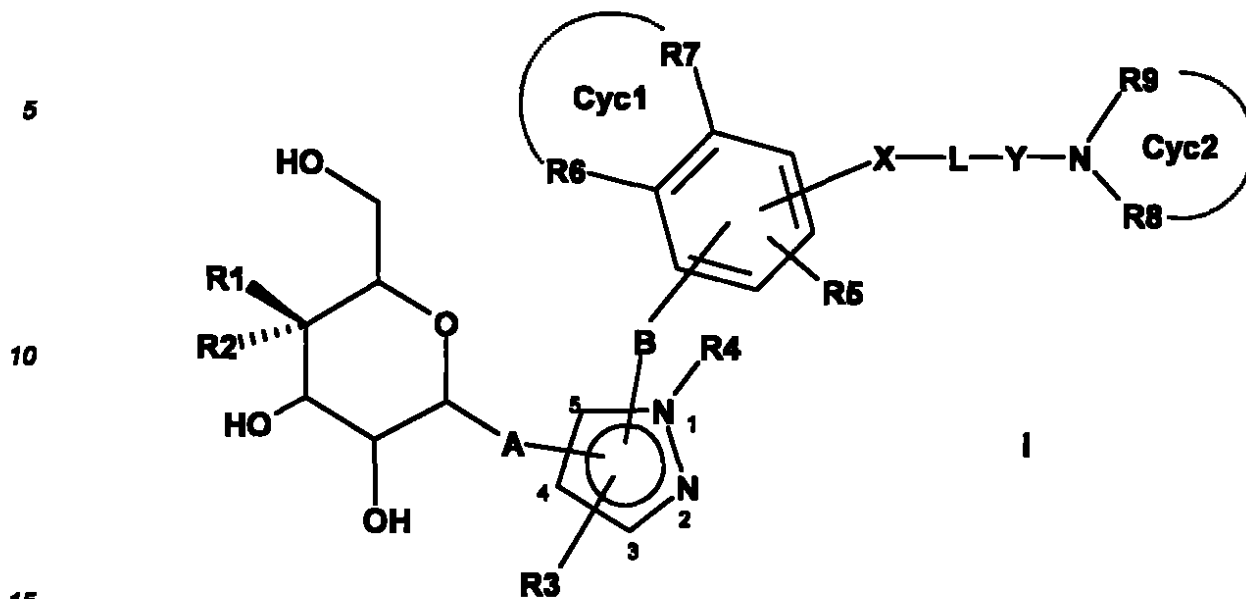
Todas las estructuras conocidas contienen glucosa como elemento estructural muy importante.

25

La invención se ha basado en el objeto de proporcionar nuevos compuestos con los cuales sea posible prevenir y tratar la diabetes de tipo 1 y la diabetes de tipo 2. Los autores de la presente invención han hallado ahora, sorprendentemente, que derivados fluoroglicosídicos de pirazoles incrementan el efecto sobre el SGLT. Por tanto, estos compuestos son particularmente adecuados para prevenir y tratar la diabetes de tipo I y la diabetes de tipo II.

35

Así, la invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la cual

20 R1 y R2 significan, de manera independiente entre sí, F ó H, debiendo ser F uno de los radicales R1 ó R2;

A significa O, NH, CH₂, S o un enlace;

25 R3 significa hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(alquilo C₁-C₆), COO(alquilo C₁-C₆), CONH₂, CONH-(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), HO-(alquilenos C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), fenilo, bencilo, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y O-alquilo;

30 SO₂-NH₂, SO₂-NH(alquilo C₁-C₆), SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, S-(alquilo C₁-C₆), S-(CH₂)₆-fenilo, SO-(alquilo C₁-C₆), SO-(CH₂)₆-fenilo, SO₂-(alquilo C₁-C₆), SO₂-(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0 - 6, y pudiendo estar sustituido el radical fenilo hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, NH₂;

35 NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₇), fenilo,

O-(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0 - 6, y pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo, de una a tres veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(alquilo C₁-C₆), CONH₂;

5

R4 significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo que opcionalmente puede estar sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄;

10 B

significa alquilenos C₇-C₁₅, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquilenos, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N(alquilo C₁-C₆)-, -N((alquil C₁-C₆)-fenilo)- ó -NH-;

15 R5, R6, R7 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(alquilo C₁-C₆), CO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), HO-(alquilenos C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y O-alquilo;

20

SO₂-NH₂, SO₂NH(alquilo C₁-C₆), SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, S-(alquilo C₁-C₆), S-(CH₂)₆-fenilo, SCF₃, SO-(alquilo C₁-C₆), SO-(CH₂)₆-fenilo, SO₂(alquilo C₁-C₆), SO₂-(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0 - 6, y pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo, hasta dos veces, con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, NH₂;

25

NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), fenilo, O-(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0 - 6, y pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo, de una a tres veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(alquilo C₁-C₆), CONH₂;

30

o bien

R6 y R7 significan, junto con los átomos de C que los soportan, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado Cyc1, pudiendo también haber sido reemplazados 1 ó 2 átomos de C del anillo por N, O ó S, y pudiendo opcionalmente estar sustituido Cyc1 con al-

35

quilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, en los cuales un grupo CH₂ puede haber sido reemplazado, en cada caso, por O, o bien estar sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₄), OCF₃;

5

X significa CO, O, NH, S, SO, SO₂ o un enlace;

L significa alquilenos C₁-C₆, alquenilenos C₂-C₅, alquinilenos C₂-C₅, pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH₂, en cada caso, por O ó por NH;

10

Y significa CO, NHCO, SO, SO₂, o un enlace;

R8, R9 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, SO₃H, radical de azúcar, alquilo C₁-C₆, pudiendo estar sustituidos uno o más grupos CH₂ del radical alquilo, de manera independiente entre sí, con alquilo C₁-C₆, OH, (alquilen C₁-C₆)-OH, (alquenilen C₂-C₅)-OH, O-(radical de azúcar), OSO₃H, NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), NH-(radical de azúcar), NH-SO₃H, (alquilen C₁-C₆)-NH₂, (alquenilen C₂-C₅)-NH₂, (alquilen C₆-C₆)-COOH, (alquilen C₆-C₆)-CONH₂, (alquilen C₆-C₆)-CONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₆-C₆)-SONH₂, (alquilen C₆-C₆)-SONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₆-C₆)-SO₂NH₂, (alquilen C₆-C₆)-SO₂NH-(alquilo C₁-C₆), adamantilo; o bien

15

20

R8 y R9 forman, junto con el átomo de N que los soporta, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, Cyc2, pudiendo estar también sustituidos uno o más grupos CH₂ del anillo con O, S, NH, NSO₃H, N-(radical de azúcar), N-(alquilo C₁-C₆), pudiendo estar sustituidos uno o más grupos CH₂ del radical alquilo, de manera independiente entre sí, con alquilo C₁-C₆, OH, (alquilen C₁-C₆)-OH, (alquenilen C₂-C₅)-OH, NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), NH-(radical de azúcar), (alquilen C₁-C₆)-NH₂, (alquenilen C₂-C₅)-NH₂, (alquilen C₆-C₆)-COOH, (alquilen C₆-C₆)-CONH₂, (alquilen C₆-C₆)-CONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₆-C₆)-SONH₂, (alquilen C₆-C₆)-SONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₆-C₆)-SO₂NH₂, (alquilen C₆-C₆)-SO₂NH-(alquilo C₁-C₆);

25

30

35

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

"Radicales de azúcar" significan compuestos derivados de aldosas y cetosas con 3 a 7 átomos de carbono, que pueden pertenecer a la serie D o a la serie L; también están incluidos en los mismos aminosacáridos, azúcar-alcoholes, o ácidos sacáricos (Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate, Thieme Verlag 1976). Los ejemplos que pueden ser mencionados son la glucosa, manosa, fructosa, galactosa, ribosa, eritrosa, gliceraldehído, sedoheptulosa, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido galactónico, ácido manónico, glucamina, 3-amino-1,2-propanodiol, ácido glucárico y ácido galactárico. Además, los compuestos pueden presentarse en las formas alfa y beta.

10

Los puntos de unión de A, B, R3 y R5 al anillo pueden ser escogidos sin restricción. Todos los compuestos de fórmula I resultantes están incluidos en la presente invención.

15 Se prefieren compuestos de fórmula I, en la cual

A significa O, NH, un enlace;

20 R3 significa hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(alquilo C₁-C₆), COO(alquilo C₁-C₆), CONH₂, CONH-(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), HO-(alquilen C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), fenilo, bencilo, (alquilen C₁-C₄)-COOH, SO-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo; o bien

25

R4 significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;

30 B significa alquilen C₆-C₆, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquilen, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N(alquilen C₁-C₆)-, -N(alquilen C₁-C₆)-fenileno- o -NH-.

35 Son compuestos de fórmula I adicionalmente preferidos aquellos en los cuales los radicales de azúcar presentan una unión beta(β), y la estereoquímica en las posiciones 2, 3 y 5 del radical de azúcar tiene la configuración D-glucó.

Se prefieren, además, compuestos de fórmula I en la cual

- 5 R1 es hidrógeno y
 R2 es flúor;
 o bien
 R1 es flúor y
 R2 es hidrógeno;
- 10 A es O, NH;
- R3 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,
 alquenilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por
 flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo;
- 15 R4 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;
- B es alquilenos C₂-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos
 de C del radical alquilenos, de manera independiente entre sí, por -O-,
 -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂- o -NH-;
- 20 R5, R6, R7 son, de manera independiente entre sí, hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃,
 NO₂, CN, COOH, COO(alquilo C₁-C₆), CO(alquilo C₁-C₄), CONH₂,
 CONH(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,
 alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), HO-(alquilenos C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-
 25 (alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de
 uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y
 O-alquilo;
 NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆),
 o bien
- 30 R6 y R7 son, junto con los átomos de C que los soportan, un anillo de 5 a 7
 eslabones, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado
 Cyc1, pudiendo también haber sido reemplazados 1 ó 2 átomos de C del
 anillo por N, O ó S, y pudiendo opcionalmente estar sustituido Cyc1 con al-
 quilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, en los cuales un grupo CH₂
 35 puede haber sido reemplazado, en cada caso, por O, o bien puede estar
 sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(alquilo C₁-C₄), CONH₂,

CONH(alquilo C₁-C₄), OCF₃;

- X es CO, O, NH, un enlace;
- 5 L es alquileo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₅, pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH₂, en cada caso, por O ó por NH;
- Y es CO, NHCO, un enlace.
- 10 Se prefieren en particular compuestos de fórmula I en la cual
- R1 es hidrógeno;
- R2 es flúor,
- 15 A es O;
- R3 es CF₃, metilo, isopropilo;
- 20 R4 es hidrógeno;
- B es alquileo C₆-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquileo, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CHF- ó -CF₂;
- 25 X es CO, O, un enlace;
- L es alquileo C₁-C₄, alquilenilo C₂-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH₂, en cada caso, por O ó por NH;
- 30 Y es CO, NHCO, un enlace.

Se prefieren muy particularmente compuestos de fórmula I en la cual

- 35 R1 es hidrógeno;

- R2 es flúor;
- A es O;
- 5 B es $-CH_2-$;
- R5 es hidrógeno, Cl, metilo, etilo, OH, CF_3 ;
- R6, R7 son hidrógeno;
- 10 X es CO, O, un enlace;
- L es alquileo C_1-C_3 , alquenileno C_2-C_3 , pudiendo haber sido reemplazado un grupo CH_2 , en cada caso, por O ó por NH;
- 15 Y es CO, NHCO, un enlace.

Son compuestos de fórmula I particularmente preferidos aquellos en los cuales los sustituyentes A y B ocupan una posición adyacente (posición orto) y R3 ocupa una

20 posición adyacente (posición orto) respecto a B.

Se prefieren muy particularmente, además, compuestos de fórmula I en la cual

- R8, R9 son, de manera independiente entre sí, hidrógeno, SO_3H , radical de
- 25 azúcar, alquilo C_1-C_4 , pudiendo estar el radical alquilo sustituido una o más veces, de manera independiente entre sí, con alquilo C_1-C_2 , OH, (alquilen C_1-C_2)-OH, OSO_3H , NH_2 , $CONH_2$, SO_2NH_2 , $NH-SO_3H$, adamantilo; o bien
- R8 y R9 forman, junto con el átomo de N que los soporta, un anillo de 5 a 7
- 30 eslabones, saturado, Cyc2, seleccionado del grupo de piperazina, que puede estar sustituida en N con alquilo C_1-C_2 , (alquilen C_1-C_2)-OH o SO_3H , piperidina, azepano, pirrolidina o morfolina.

En una realización particular de los compuestos de fórmula I, los sustituyentes B y X ocupan una posición para en el anillo de fenilo.

35

En una realización adicional de los compuestos de fórmula I, el sustituyente A

está dispuesto en la posición 3, el sustituyente B en la posición 4, y el sustituyente R3 en la posición 5 del anillo de pirazol.

En una realización adicional de los compuestos de fórmula I, el sustituyente A
5 está dispuesto en la posición 5, el sustituyente B en la posición 4, y el sustituyente R3 en la posición 3 del anillo de pirazol.

En los sustituyentes R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9, los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal, o bien ramificados. Halógeno significa F, Cl, Br, I, preferiblemente
10 F y Cl.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I en forma de sus tautómeros, racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, y a sus diastereómeros y mezclas de los mismos. La presente invención incluye todas estas formas isómeras y,
15 cuando sea apropiado, tautómeras, de los compuestos de fórmula I. Se pueden obtener estas formas isómeras por métodos conocidos, incluso aunque (en algunos casos) no hayan sido expresamente descritos.

Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos de
20 partida o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, adecuadas, son sales con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido
25 metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, y con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, el ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido succínico, ácido p-toluensulfónico y ácido tartárico. Son sales básicas farmacéutica-
30 mente aceptables las sales de amonio, sales con metales alcalinos (por ejemplo las sales con sodio y con potasio), sales con metales alcalinotérreos (por ejemplo las sales con magnesio y con calcio) y sales con trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), con dietanolamina, con lisina o con etilendiamina.

35 Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de esta invención como productos

intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

5 La expresión "derivado fisiológicamente funcional" usada en esta memoria se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de fórmula I de la invención, por ejemplo un éster, que cuando es administrado a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, puede formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o uno de sus metabolitos activos.

10

Los derivados fisiológicamente funcionales también incluyen profármacos de los compuestos de la invención, tal como se describe, por ejemplo, en H. Okada y otros, Chem. Pharm. Bull.1994, 42, 57-61. Dichos profármacos pueden ser metabolizados in vivo a un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser ellos mismos activos o no serlo.

15

Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas polimorfas, por ejemplo, como formas polimorfas cristalinas y amorfas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la invención pertenecen al marco de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

20

Todas las referencias al o a los "compuestos de fórmula I" en lo sucesivo se refieren al o a los compuestos de fórmula I tal como han sido descritos antes, y a sus sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales tal como se describe en esta memoria.

25

Empleo

Esta invención se refiere además al empleo de compuestos de fórmula I y de sus composiciones farmacéuticas para inhibir el SGLT 1 (transportador de glucosa dependiente de sodio 1). El SGLT 1 está implicado en la absorción intestinal de hidratos de carbono, en particular en la absorción intestinal de glucosa (E. Turk y otros, *Nature* 1991, 350, 354-356). La inhibición de la absorción de glucosa inhibe el aumento de la concentración sanguínea de glucosa. Por tanto, los inhibidores de SGLT 1 son adecuados para el tratamiento, control y profilaxis de trastornos metabólicos, especialmente la diabetes mellitus.

30

35

Los compuestos de fórmula I se caracterizan por sus efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa; en particular, disminuyen el nivel sanguíneo de glucosa, y son adecuados para el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2. Por tanto, los compuestos pueden ser empleados solos o en combinación con otros
5 ingredientes activos que disminuyen la glucosa sanguínea (antidiabéticos).

Los compuestos de fórmula I son adecuados, además, para la prevención y tratamiento de afecciones tardías causadas por la diabetes, tales como, por ejemplo, nefropatía, retinopatía, neuropatía y síndrome X, obesidad, infarto de miocardio,
10 enfermedades oclusivas de las arterias periféricas, trombosis, arteriosclerosis, inflamaciones, enfermedades inmunitarias, enfermedades autoinmunitarias tales como, por ejemplo, SIDA, asma, osteoporosis, cáncer, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, y enfermedades infecciosas, dándose preferencia al tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2, y a la prevención y tratamiento de
15 afecciones tardías causadas por la diabetes, el síndrome X y la obesidad.

Formulaciones

La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo, del compuesto
20 específico elegido, del uso pretendido, del modo de administración y del estado clínico del paciente. La dosis diaria se sitúa generalmente en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Las formulaciones de dosis única que pueden ser administradas por
25 vía oral, tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de fórmula I pueden ser empleados tal cual, pero preferiblemente son empleados en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido
30 de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula junto con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo en forma de un comprimido que puede contener de 0,05% a 95% en peso de
35 ingrediente activo. Pueden estar presentes así mismo otras sustancias farmacéuticamente activas, entre ellas otros compuestos de fórmula I. Se pueden preparar las composiciones farmacéuticas de la invención mediante alguno de los métodos

farmacéuticos conocidos, que consisten esencialmente en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

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

15 Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración por vía oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, obleas, comprimidos para chupar o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o
20 granulados; como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o bien como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado antes, pueden ser preparadas por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la cual se ponen en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede constar de uno o más ingredientes
25 adicionales). En general, las composiciones se producen mezclando de manera uniforme y homogénea el ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual se moldea el producto en caso necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o de gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes
30 adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, en forma de polvo o gránulos, cuando sea adecuado, mezclado con un agente aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente o agentes tensioactivos/dispersantes, en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden ser preparados por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y ha sido humedecido con un diluyente líquido inerte, en una
35 máquina adecuada.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía rectal, se encuentran preferiblemente en forma de supositorios de una sola dosis. Éstas se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o combinados con una o más sustancias farmacológicamente activas que tienen, por ejemplo, efectos favorables sobre trastornos metabólicos o sobre trastornos frecuentemente asociados con los mismos. Son ejemplos de dichos medicamentos

1. medicamentos que disminuyen la glucosa sanguínea, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
5. ingredientes activos antiinflamatorios
6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos
7. ingredientes activos antitrombóticos
8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
9. ingredientes activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y
10. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.

Estos se pueden combinar con los compuestos de la invención de fórmula I, en particular para conseguir una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación de ingredientes activos se puede producir, o bien por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o bien en forma de productos de combinación, en los cuales están presentes, en una preparación farmacéutica, una pluralidad de ingredientes activos.

Son ejemplos que se pueden mencionar:

Antidiabéticos

5 Se describen antidiabéticos adecuados, por ejemplo, en la Rote Liste 2001, capítulo 12, o en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003. Los antidiabéticos incluyen todas las insulinas y derivados de insulina, tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o Apidra®, y otras insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633),
10 moduladores del receptor GLP-1 tales como los descritos en el documento WO 01/04146 o también, por ejemplo, los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S.

 Los ingredientes hipoglucémicos eficaces por vía oral incluyen, preferiblemente,
15 sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1 por vía oral, inhibidores de DPP-IV, sustancias que abren el canal del calcio tales como, por ejemplo, las descritas en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861, sensibilizadores hacia la insulina, inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación
20 de la gluconeogénesis y/o la glicogenólisis, moduladores de la absorción de la glucosa, compuestos que modifican el metabolismo lipídico y producen cambios en la composición lipídica sanguínea, compuestos que reducen la ingestión de alimentos o la absorción de los alimentos, moduladores de PPAR y de PXR, e ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

25 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con insulina

 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I están combinados con sustancias que influyen en la producción hepática de glucosa, tales como,
30 por ejemplo, inhibidores de la glicógeno-fosforilasa (véanse los documentos: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188).

 En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con una sulfonilurea, tal como por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida
35 o glimepirida.

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

5

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con una biguanida, tal como, por ejemplo, metformina.

En una realización adicional, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con una meglitinida, tal como, por ejemplo, repaglinida.

10

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

15

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de DPPIV tal como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174, en particular P 93/01 (cloruro de 1-ciclopentil-3-metil-1-oxo-2-pentanamonio), P31/98, LAF237 (1-[2-[3-hidroxiadamant-1-ilamino]acetil]-pirrolidin-2-(S)-carbonitrilo), TS021 (monobencensulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo).

20

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona.

25

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con compuestos que poseen un efecto inhibidor sobre los SGLT-1 y/o 2, tales como los descritos directa o indirectamente, por ejemplo, en los documentos WO 2004/007571, WO 2004/052902, WO 2004/052903.

30

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa, tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

35

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo, combinados con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

Moduladores lipídicos

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa, tal como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, lvastatina, itavastatina, atorvastatina, rosuvastatina.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares; véanse, por ejemplo, los documentos US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

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

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 0250027, o bien ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase, por ejemplo, el documento US 6.342.512).

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con agentes que confieren volumen, preferiblemente agentes que confieren volumen insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H J; y otros, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene

algarroba, de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Es posible la combinación con Caromax[®] dentro de una preparación, o bien se pueden administrar por separado los compuestos de fórmula I y Caromax[®]. En relación con esto, Caromax[®] se puede administrar también
5 en forma de productos alimenticios, tales como por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un agonista de PPAR-alfa.

10

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como, por ejemplo, AZ 242 (tesaglitazar, ácido (S)-3-(4-[2-(4-metansulfoniloxifenil)etoxi]fenil)-2-etoxipropiónico), BMS 298585 (N-[(4-metoxifenoxi)carbonil]-N-[[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi]fenil]metil]glicina) o los descritos en los documentos WO 99/62872,
15 WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO98/38428, WO01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 ó WO 00/64876.

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

20

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con ácido nicotínico o niacina.

25

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de CETP. p. ej., CP- 529.414 (torcetrapib).

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de ACAT.

30

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de MTP, tal como, por ejemplo, implitapida.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un antioxidante.

35

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la lipoproteína-lipasa.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la ATP-citrato-liasa.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la escualeno-sintetasa.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un antagonista de lipoproteína(a).

Agentes antiobesidad

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

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

20

En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.

En una realización adicional, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety y gastric emptying in mice" Asakawa, A, y otros, M.: Hormone y Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida de ácido naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo hidrocloreuro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal con ácido oxálico de 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina), agonistas de

urocortina, β -agonistas 3 (por ejemplo hidrocloreto de 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilo)etilamino]etanol (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo sal de ácido trifluoroacético con ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexil-etil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525)), inhibidores de la reabsorción de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (por ejemplo WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal de ácido oxálico con 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento (por ejemplo hormona del crecimiento humana), compuestos que liberan hormonas del crecimiento (éster terbutílico de ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884), moduladores de proteína desacoplante 2 ó 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity". *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de la lipasa/amilasa (p. ej. en el documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (p.ej. en el documento WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

20

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es leptina.

En una realización, el ingrediente activo adicional es dexanfetamina, anfetamina, mazindol o fentermina.

25

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con medicamentos que tienen efectos sobre la circulación coronaria y sobre el sistema vascular, tales como, por ejemplo, inhibidores de ACE (por ejemplo ramipril), medicamentos que actúan sobre el sistema de angiotensina-renina, antagonistas del calcio, betabloqueantes, etc.

30

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con medicamentos que tienen un efecto antiinflamatorio.

35

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con medicamentos que se usan en la terapia del cáncer o en la prevención del

cáncer.

Se observará que se considera que están dentro de la protección de la presente invención cada una de las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos antes mencionados, y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas.

La actividad de los compuestos se ensayó de la manera siguiente:

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

La preparación de vesículas de membrana del borde "en cepillo" a partir de células intestinales del intestino delgado se llevó a cabo mediante el método denominado de precipitación con Mg^{2+} . Se separó por rascadura la mucosa del intestino delgado y se suspendió en 60 ml de tampón Tris/HCl (pH 7,1)/manitol 300 mM, EGTA 5 mM, enfriado con hielo. La dilución hasta 300 ml con agua destilada, enfriada con hielo, fue seguida de homogenización con un aparato Ultraturrax (eje 18, IKA Werk Staufen, RFA) a 75% de la potencia máxima durante 2 x 1 minutos, mientras se enfriaba con hielo. Después de añadir 3 ml de solución 1 M de $MgCl_2$ (concentración final 10 mM), se dejó reposar la solución a 0°C durante exactamente 15 minutos. La adición de Mg^{2+} hace que las membranas celulares se aglomeren y precipiten, excepto las membranas de borde en cepillo. Tras centrifugar a 3 000 x g (5 000 rpm, rotor SS-34) durante 15 minutos, se desechó el precipitado, y el sobrenadante, que contenía las membranas de borde en cepillo, fue centrifugado a 26 700 x g (15 000 rpm, rotor SS-34) durante 30 minutos. Se desechó el sobrenadante, y se rehomogenizó el precipitado en 60 ml de tampón Tris/HCl 12 mM (pH 7,1)/manitol 60 mM, EGTA 5 mM, empleando una homogenizadora Potter Elvehjem (Braun, Melsungen, 900 rpm, 10 golpes). La adición de 0,1 ml de solución 1 M de $MgCl_2$ y la incubación a 0°C durante 15 minutos fue seguida de nueva centrifugación a 3 000 x g durante 15 minutos. Después se centrifugó nuevamente el sobrenadante a 46 000 x g (20 000 rpm, rotor SS-34) durante 30 minutos. Se tomó el precipitado en 30 ml de tampón Tris/HEPES 20 mM (pH 7,4)/manitol 280 mM, y se resuspendió homogéneamente mediante 20 golpes en una homogenizadora Potter Elvehjem a 1 000 rpm. Después de centrifugar a 46 000 x g (20 000 rpm, rotor SS-34) durante 30 minutos, se tomó el precipitado en 0,5 a 2 ml de tampón Tris/HEPES (pH 7,4)/manitol 280 mM (concentra-

ción final 20 mg/ml), y se resuspendió utilizando una jeringa de tuberculina con una aguja de calibre 27.

Tras la preparación, se utilizaron directamente las vesículas para estudios de marcado o de transporte, o bien fueron conservadas a -196°C en nitrógeno líquido, en porciones de 4 mg.

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

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

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

Medida de la absorción de glucosa por vesículas de membrana de borde en cepillo

35

La absorción de glucosa marcada con $[^{14}\text{C}]$ por vesículas de membrana de

borde en cepillo fue medida por el método de filtración de membranas. Se añadieron 10 µl de la suspensión de vesículas de membrana de borde en cepillo en tampón Tris/HEPES 10 mM (pH 7,4)/manitol 300 mM, a 20°C, a 90 µl de una solución de [¹⁴C]D-glucosa 10 µM y las concentraciones apropiadas de los inhibidores correspondientes (5-200 µM) en tampón Tris/HEPES 10 mM (pH 7,4)/NaCl 100 mM/100 mM.

Después de incubar durante 15 segundos, se detuvo el proceso de transporte añadiendo 1 ml de solución de parada (tampón Tris/HEPES 10 mM (pH 7,4)/KCl 150 mM) enfriada con hielo, e inmediatamente se filtró con succión la suspensión de vesículas a través de un filtro de membrana de nitrato de celulosa (0,45 µm, diámetro 25 mm, Schleicher & Schüll) bajo un vacío de 25 a 35 mbar. Se lavó el filtro con 5 ml de solución de parada enfriada con hielo. Cada medida fue llevada a cabo como determinación por duplicado o por triplicado.

Para medir la absorción de sustratos marcados radiactivamente, se disolvió el filtro de membrana en 4 ml de una solución de centelleo adecuada (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt am Main), y se determinó la radiactividad mediante medidas de centelleo en líquido. Los valores medidos fueron obtenidos como dpm (desintegraciones por minuto) tras haber calibrado el instrumento empleando muestras patrones y tras haber efectuado la corrección de cualquier quimioluminiscencia presente.

Se comparó la actividad de los ingredientes activos sobre la base de los datos de concentración de inhibición CI50 obtenidos en el ensayo de transporte en vesículas de membrana de borde en cepillo de la corteza renal de conejo, para sustancias seleccionadas (los valores absolutos pueden depender de la sustancia y del experimento).

Un método adicional para determinar la actividad de los compuestos se basa en la inhibición de la actividad de transporte del transportador de glucosa dependiente del sodio 1, humano (SGLT1, SLC5A1) *in vitro*:

1. Clonación de un vector de expresión para SGLT1 humano

Se introdujo el cDNA que codifica el SGLT1 humano en el vector pcDNA4/TO

(Invitrogen) mediante métodos habituales de biología molecular tales como los descritos en el texto de Sambrook y otros (Sambrook y otros, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2ª edición). La posterior determinación de la secuencia del inserto reveló una identidad completa con las bases 11 a 2005 de la secuencia de bases que codifica el SGLT1 humano, y que había sido descrita por Hediger y otros (Hediger y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 5748-5752) y depositada en la base de datos de secuencias de GenBank (número de entrada en GenBank: M24847). Las bases 11 a 2005 corresponden a la región codificadora completa del SGLT1 humano.

10

2. Preparación de una línea celular recombinante con expresión inducible de SGLT1 humana

Se introdujo el vector de expresión del SGLT1 humano, en células CHO-TRex (Invitrogen) mediante la lipofección con FuGene6 (Roche). Para seleccionar clones de célula única se añadieron 600 µg/ml de Zeocin (Invitrogen) al medio de cultivo celular (Nutrient Mixture F-12 (Ham), (Invitrogen) suplementado con suero fetal de bovino al 10% (BD Biosciences), blastidina S 10 µg/ml (CN Biosciences), penicilina 100 unidades/ml, estreptomycin 100 unidades/ml). Se verificó la funcionalidad de los clones de célula única resultantes de la selección, por medio de su actividad de absorción de metil- α -D-glucopiranosido marcado radiactivamente. Se seleccionó para ulterior experimentación el clon celular con la mayor actividad de absorción de metil- α -D-glucopiranosido, denominado en lo sucesivo CHO-TRex-hSGLT1, y se continuó cultivándolo en presencia de zeocina 600 µg/ml.

25

3. Medida del efecto inhibitor de las sustancias de prueba sobre la absorción de metil- α -D-glucopiranosido (α -MDG)

Se sembraron células CHO-TRex-hSGLT1, a una concentración de 50 000 células por pocillo, en placas de 96 pocillos para centelleo Cytostar-T (Amersham Biosciences), en el seno de medio de cultivo, y se cultivaron durante 24 horas. Se indujo la expresión del SGLT1 recombinante humano añadiendo tetraciclina 1 µg/ml durante 24 horas más. Para los experimentos de absorción de α -MDG, se lavaron las células con PBS y después se las privó de alimento (PBS suplementada con suero fetal de bovino al 10%) a 37°C durante 1 hora. Después de un paso de lavado adicional con tampón para ensayo de transporte (cloruro sódico 140 mM, cloruro

35

potásico 2 mM, cloruro magnésico 1 mM, cloruro cálcico 1 mM, HEPES/Tris 10 mM, pH 7,5), se incubaron las células durante 15 minutos a temperatura ambiente, tanto en ausencia como en presencia de las sustancias de prueba, a distintas concentraciones. Se diluyeron adecuadamente las sustancias de prueba en tampón para ensayo de transporte (40 µl/pocillo) partiendo de una solución madre 10 mM en dimetilsulfóxido. Se inició el ensayo añadiendo 10 µl de una mezcla de metil-α-D-[U-¹⁴C]glucopiranósido marcado radiactivamente (Amersham) y metil-α-D-glucopiranósido sin marcar (Acros). La concentración final de metil-α-D-glucopiranósido en el ensayo fue 50 µM. Tras un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción añadiendo 50 µl/pocillo de metil-α-D-glucopiranósido 10 mM en tampón para ensayo de transporte (a 4°C), y se determinó la absorción de radiactividad por las células mediante un lector de microplacas de centelleo MicroBeta Scintillation Microplate Reader (Wallac). Se determinó el efecto inhibitor semi-máximo (CI50) de las sustancias de prueba de la siguiente manera:

15

1. Determinación del valor de 0% de inhibición. Este valor es el encontrado en ausencia de la sustancia, medido en tampón para ensayo de transporte, que contiene sodio.
2. Determinación del valor de 100% de inhibición. Este valor es el encontrado en ausencia de la sustancia, medido en tampón para ensayo de transporte, exento de sodio (cloruro de colina 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro magnésico 1 mM, cloruro cálcico 1 mM, HEPES/Tris 10mM, pH 7,5).
3. Cálculo de los porcentajes de inhibición a partir de las medidas realizadas en presencia de distintas concentraciones de la sustancia de prueba. Después fue posible determinar, a partir de las mismas, la concentración de sustancia de prueba que había reducido en un 50% la absorción de metil α-D-glucopiranósido (CI50).

20

25

30

35

Valores de CI50 de sustancias de prueba (µM)
[determinación in vitro de la absorción de metil-α-D-glucopiranosido]

Ejemplo N°	CI ₅₀ [µM]
3	0,043
6	0,133
9	0,081
12	0,139
15	0,170
18	0,080
21	0,047
22	0,144
24	0,208
31	0,252
33	0,070
36	0,043

Los ejemplos que se ofrecan a continuación sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.

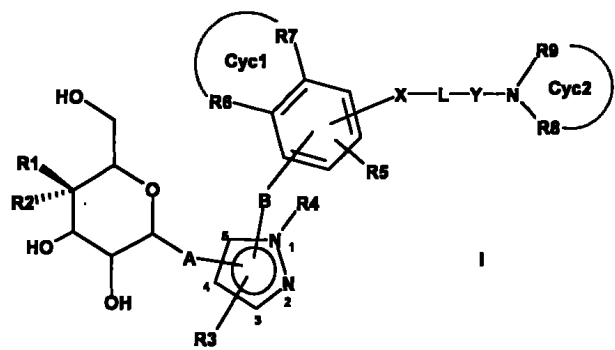
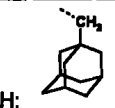
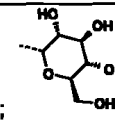


Tabla 1: Compuestos de fórmula I

Ej.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y	MS*	t _R [min]
1	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH=CHCH ₂ -	-	505,47	1,19
2	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	522,57	1,74
3	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH=CHCH ₂ -	CO	535,44	1,15
4	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	537,44	1,13
5	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	523,38	1,15
6	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	509,33	1,02
7	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	523,42	1,36
8	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	509,29	1,08
9	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH[CH ₂ OH]CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	552,29	1,13
10	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH[CH ₂ OH]CONH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	525,31	1,02
11	H	F	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₂ CH ₂ OH] CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	551,30	0,95
12	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₃]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	549,30	1,07

24

Ej.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y	MS*	t _R [min]
13	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	534,54	1,77
14	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C H ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	548,58	1,83
15	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	520,52	1,67
16	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	535,32	1,08
17	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	498,43	1,37
18	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	524,26	1,34
19	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	538,28	1,28
20	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH=CH-	CO	494,28	1,10
21	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₂ OH] ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	570,33	1,14
22	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	522,52	1,74
23	H	F	i-Pr	H	H	H	H	 H _i	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	614,45	2,11
24	H	F	i-Pr	H	H	H	H	 H _i	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	628,25	1,07
25	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[SO ₃ H]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	615,42	1,64
26	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	603,41	1,56
27	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	588,50	1,60
28	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	616,52	1,61

EJ.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y	MS*	t _R [min]
29	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	536,48	1,58
30	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	536,54	1,84
31	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	494,12	2,77
32	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-	494,97	0,97
33	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-	481,19	1,02
34	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-	521,16	1,00
35	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	O	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-	507,16	1,20
36	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₃]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	n,d,	n,d,
37	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO	n,d,	n,d,

Las uniones están indicadas en la descripción de los ejemplos, en la sección experimental.

5

*Gradiente para LCMS: acetonitrilo+0,05% de TFA:agua+0,05% de TFA: 5:95 (0 min) hasta 95:5 (2,5 minutos) hasta 95:5 (3 minutos); Columna: YMC J'shere 33x2, 4µm, caudal 1,3 ml/min (gradiente 1).

En la sección experimental se indican otros gradientes para LCMS distintos de éste:

10

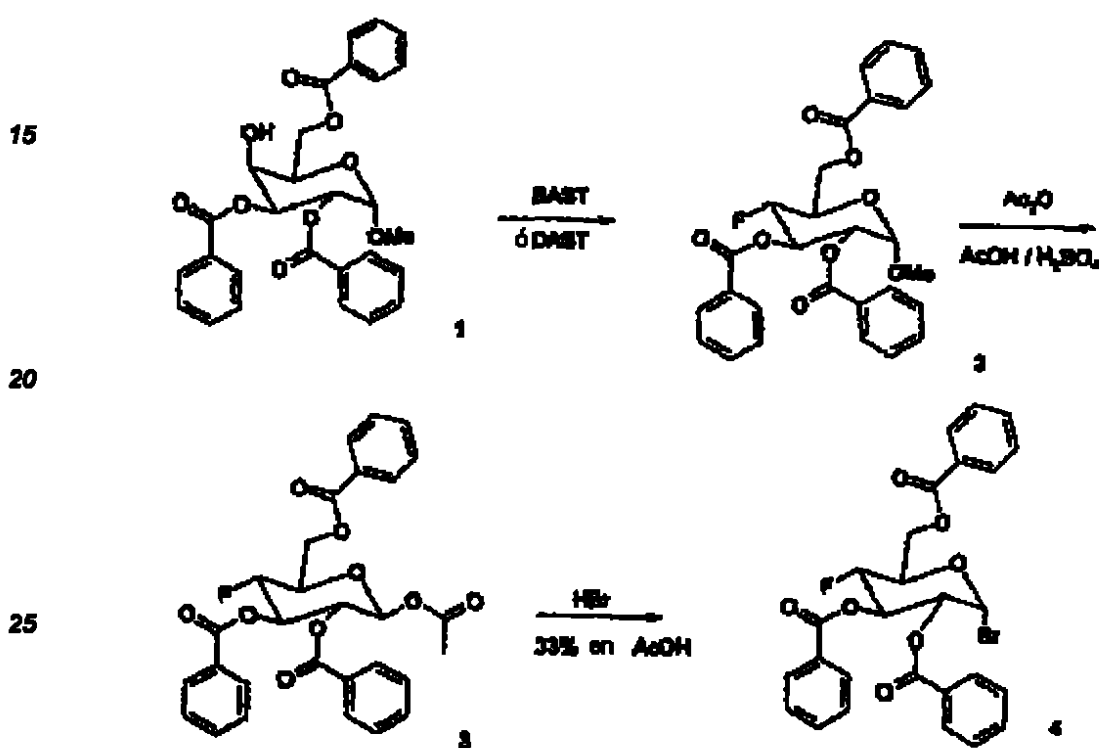
Gradiente 2: Desde el minuto 0 96% H₂O (0,05% de TFA) hasta 2,0 minutos- MeCN al 95%, y después hasta 2,4 min MeCN al 95%; después hasta MeCN al 4% a los 2,45 minutos; 1 ml/minuto; 110-1000MW; 0,4 µL (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1,4 µ); 30°
Gradiente 3: Desde el minuto 0 95% de H₂O (acetato amónico 5 mmol) hasta el minuto 3,5 a MeCN al 95%, después durante 2 minutos ACN al 95%; después en un minuto hasta MeCN al 5%; 0,5 ml/minuto; 115-1000MW; 1 µL (Merck Purospher 3 µ, 2x55 mm), 30°

La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula general I.

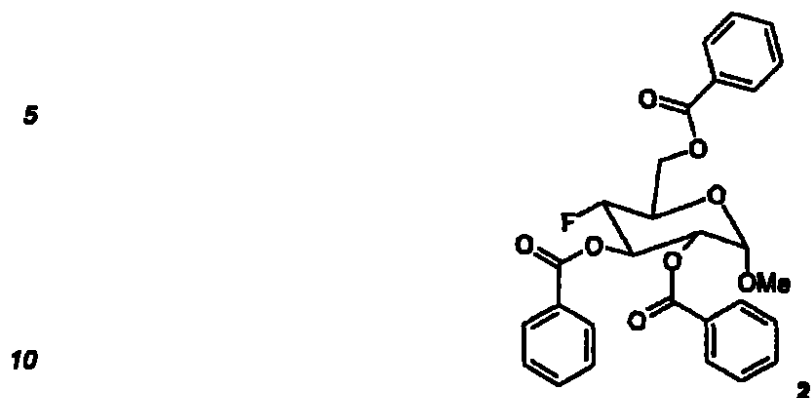
La preparación de los ejemplos se describe con detalle a continuación. Los compuestos de la invención pueden ser obtenidos de manera análoga o según los procedimientos descritos en los documentos WO 0414932 y WO 0418491.

Sección experimental:

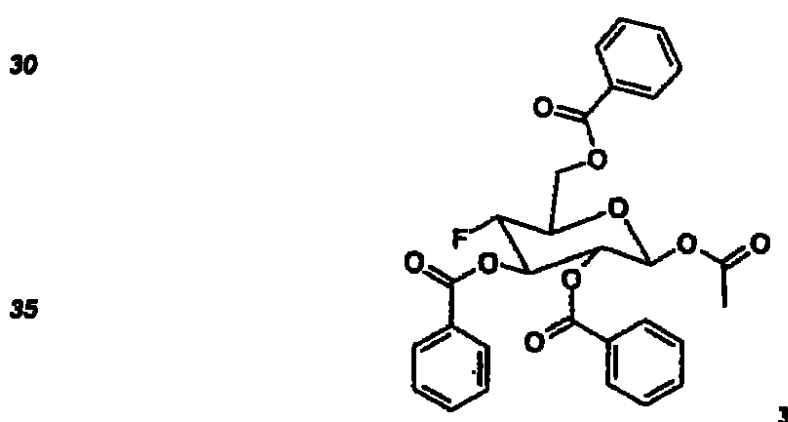
Esquema de reacción: Síntesis del α -bromoglicósido 4



-30-

Metil 2,3,6-tri-O-benzoil-4-fluoro-4-deoxi- α -D-glucopiranosido (2)

Se disponen en diclorometano 3,0 g de metil 2,3,6-tri-O-benzoil- α -D-galactopiranosido (Reist y otros, J.Org.Chem 1965, 30, 2312), y se enfría hasta -30°C .
 15 Después se añaden gota a gota 3,06 ml de trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (siglas inglesas BAST). Se calienta hasta la temperatura ambiente la solución de reacción, y se agita durante 12 horas. Se diluye con diclorometano la mezcla, y se extrae la fase orgánica con H_2O , con solución de NaHCO_3 , y con solución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 la fase orgánica, y se concentra. Se cristaliza el producto
 20 crudo en acetato de etilo y heptano. Se obtienen 1,95 g del producto 2 en forma de un sólido incoloro. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_8$ (508,51) MS (ESI⁺) 526,18 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$). De manera alternativa, también se puede llevar a cabo la reacción empleando 2,8 eq. de trifluoruro de dietilamino-azufre (siglas inglesas DAST); en este caso, se hace refluir la solución de reacción durante 18 horas después de la adición. La elaboración se realiza de
 25 manera análoga a lo antes descrito.

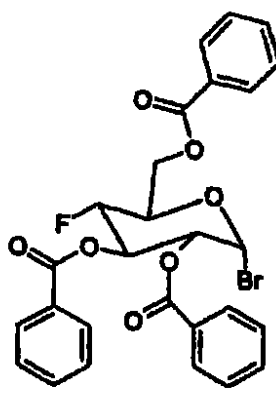
1-O-Acetil-2,3,6-tri-O-benzoil-4-fluoro-4-deoxiglucosa (3)

-31-

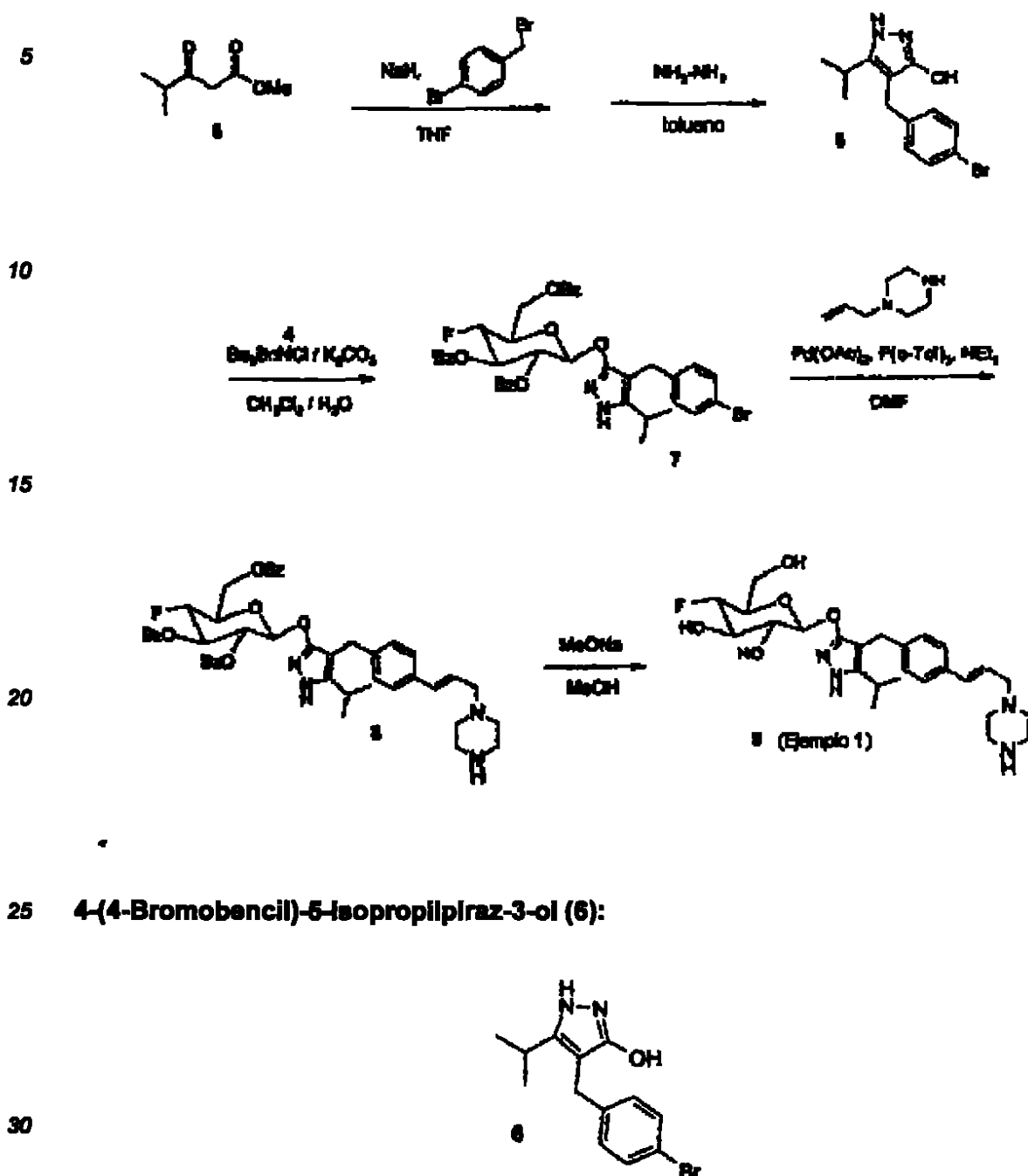
En 150 ml de anhídrido acético se suspenden 12,0 g del compuesto metil-2,3,6-tri-O-benzoil-4-fluoro-4-deoxi- α -D-glucopiranosido. Se mezclan 8,4 ml de ácido sulfúrico concentrado con 150 ml de ácido acético glacial, y se añaden a la mezcla, mientras se enfría con hielo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 60 horas. Se vierte la mezcla en solución de NaHCO_3 , y se extrae esta solución con diclorometano. Se extrae con solución de NaCl la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 , y se concentra. Se recristaliza el residuo en acetato de etilo/heptano. Se obtienen 5,97 g del producto 3 en forma de un sólido incoloro.

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_9$ (536,52) MS (ESI⁺) 554,15 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

1-Bromo-4-deoxi-4-fluoro-2,3,6-tri-O-benzoil- α -D-glucosa (4)



Se disuelven 1,44 g de 1-O-acetil-2,3,6-tri-O-benzoil-4-fluoro-4-deoxiglucosa en 20 ml de ácido bromhídrico en ácido acético glacial (al 33%), y se agitan a temperatura ambiente. Al cabo de 5 horas se vierte la mezcla sobre agua de hielo, y se extrae tres veces con diclorometano la fase acuosa. Se lava con solución saturada de cloruro sódico la fase orgánica combinada, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora a sequedad. Se filtra el producto crudo a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 70:30. Se obtienen 1,40 g del producto 4 en forma de un sólido incoloro. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrFO}_7$ (557,37) MS (ESI⁺) 574,05/576,05 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

Esquema de reacción I: Síntesis del Ejemplo 1:

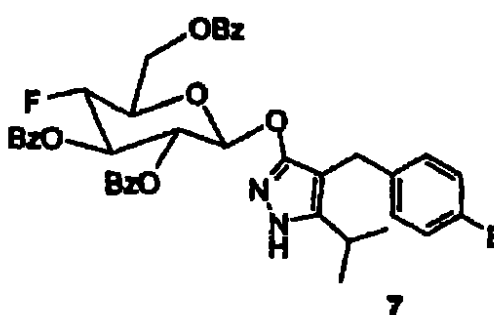
Se añaden 15,2 g de isobutilacetato de metilo (5) a una suspensión de hidruro sódico (al 60%, 3,85 g) en 250 ml de tetrahidrofurano, mientras se enfriaba en hielo.

Después se añade una solución de 20,0 g de bromuro de 4-bromobencilo en 100 ml de THF, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Tras añadir

-33-

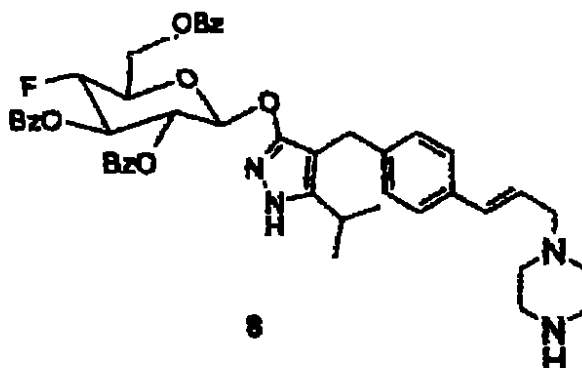
300 ml de H₂O y 300 ml de EtOAc, se seca sobre MgSO₄ la fase orgánica, y se elimina el disolvente por evaporación en un evaporador rotatorio. Se disuelve en 120 ml de tolueno el producto crudo resultante, se mezcla con hidrato de hidrazina (8,01 g), y se calienta a reflujo, con una trampa captadora de agua, durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción hasta un volumen de 50 ml, y se enfría hasta 0°C. Se separa por filtración con succión el producto cristalizado, y se lava con heptano. Se obtienen 10,8 mg del compuesto 6, en forma de un sólido de color amarillo claro. C₁₃H₁₅BrN₂O (295,18) MS (ESI⁺ 294,04 (M+H⁺)).

10 Compuesto 7:



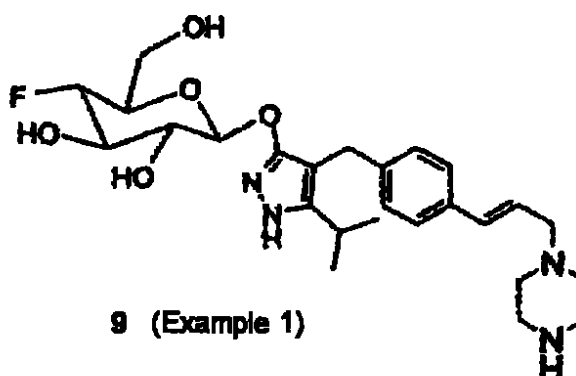
Se disuelven 530 mg de 4-(4-bromobencil)-5-isopropilpiraz-3-ol (6) y 1,50 g del bromuro 4 en 50 ml de cloruro de metileno. Se añaden sucesivamente a esta solución 1,86 g de carbonato potásico, 91 mg de bromuro de benciltriethylamonio, y 0,8 ml de agua, y después se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se transfiere la solución de reacción a un embudo de decantación, y se lava sucesivamente con agua y con solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato magnésico la fase orgánica, y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo es separado mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano). Se obtienen 193 mg de 7, en forma de un sólido incoloro. C₄₀H₃₈BrFN₂O₈ (771,6) MS (ESI⁺) 773,1 (M+H⁺).

30 Compuesto 8:



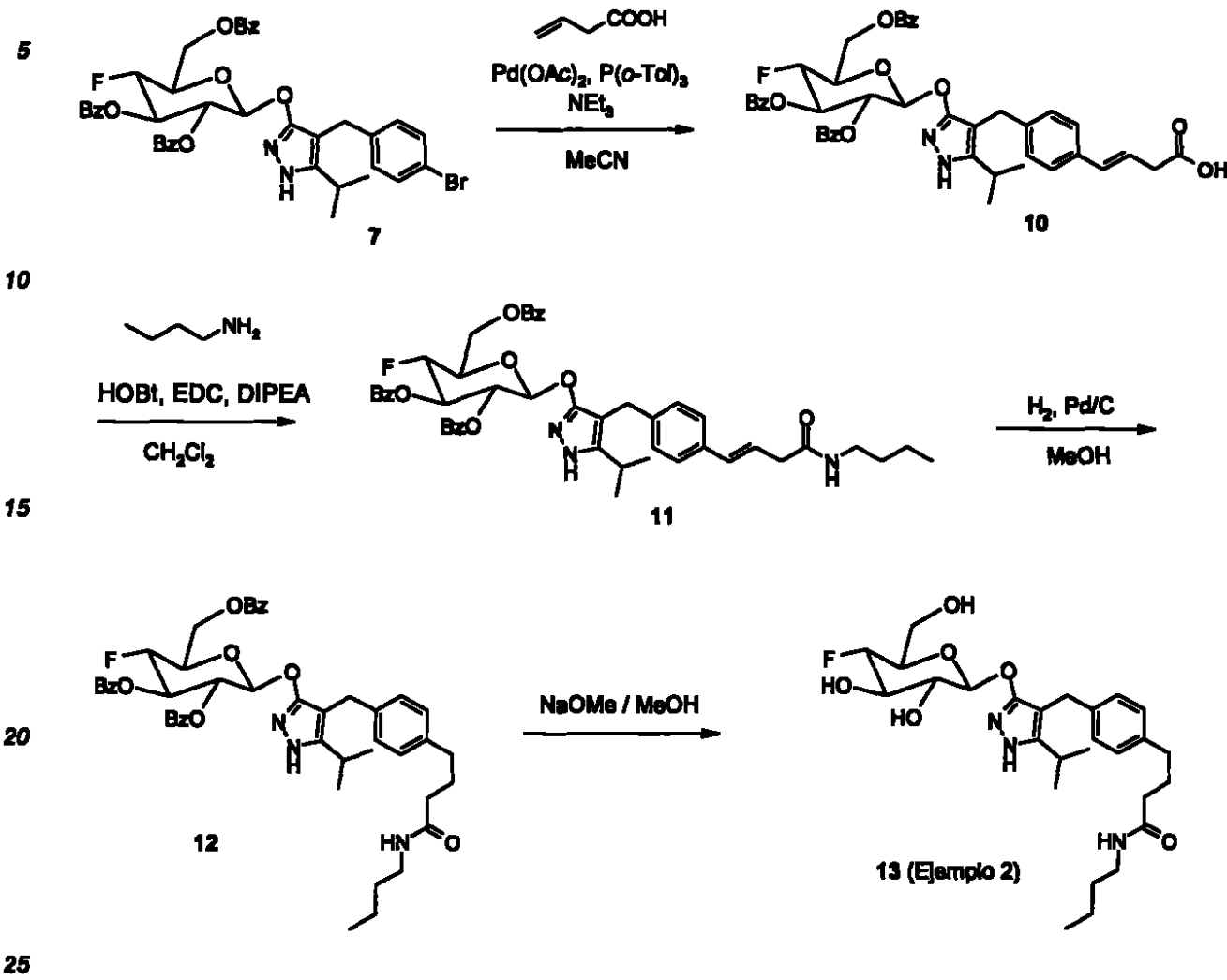
Se disuelven 193 g del glicósido 7 en 1,25 ml de DMF, y se añaden 2,3 mg de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 6,09 mg de tri-*o*-tolilfosfina, 0,25 ml de trietilamina y 84,6 ml de 1-alilpiperazina. Se calienta la mezcla de reacción en un baño de aceite a 100°C durante 18 horas. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio, y se purifica el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH). Se obtienen 117 mg del compuesto 8 en forma de una cera incolora. $\text{C}_{47}\text{H}_{48}\text{FN}_4\text{O}_8$ (816,9) MS (ESI⁺) 817,05 (M+H⁺).

Compuesto 9 (Ejemplo 1):

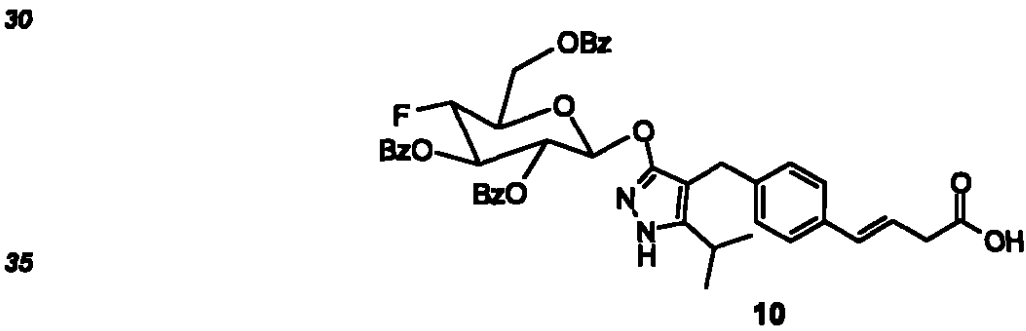


Se disponen 98 mg del glicósido 8 en 4 ml de una mezcla de metanol/agua/trietilamina (3:3:1), y se agitan a temperatura ambiente durante 48 horas. Se concentra la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado). Se obtienen 34 mg del compuesto 9 en forma de un sólido incoloro. $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_5$ (504,61) MS (ESI⁺) 505,47 (M+H⁺).

Esquema de reacción II: Síntesis del Ejemplo 2:



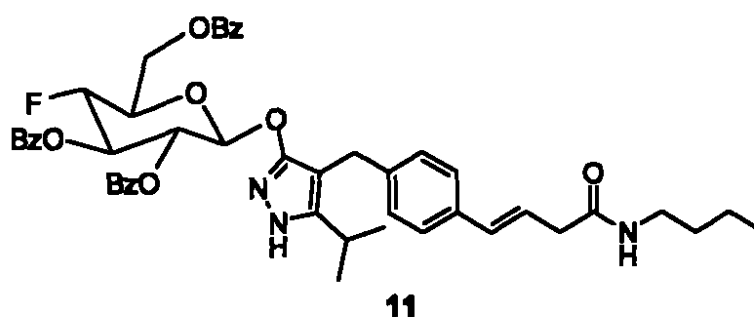
Compuesto 10:



-36-

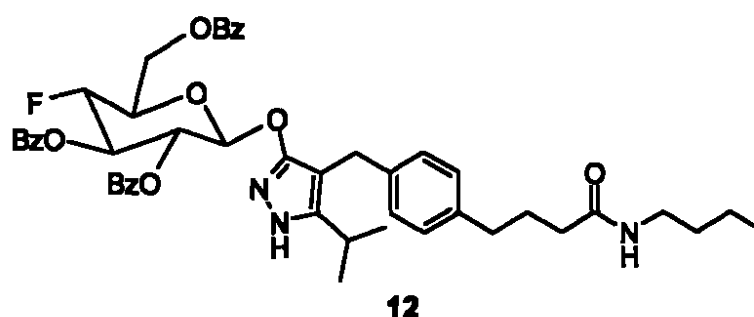
Se disuelven 7,20 g del glicósido 7 en 109 ml de acetonitrilo, y se añaden 41,9 mg de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 113,6 mg de tri-*o*-tolilfosfina, 39,2 ml de trietilamina y 1,04 ml de ácido vinil-acético. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 60 horas. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio, y se purifica el producto crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{amoníaco concentrado} = 30/5/1$). Se obtienen 6,18 g del compuesto 10 en forma de una cera incolora. $\text{C}_{44}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_{10}$ (776,8).

Compuesto 11:



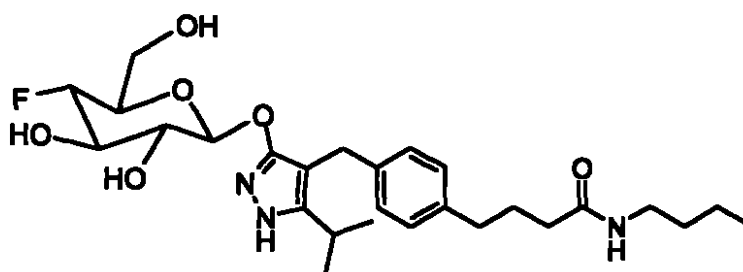
Se disuelven 100 mg de compuesto 10 en 4.00 ml de diclorometano, y se añaden 9,41 mg de *n*-butilamina, 119,8 mg de diisopropiletilamina, 26,1 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 30 mg de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida. Se agita la mezcla de reacción a 20°C durante 16 horas. Se lava sucesivamente la solución con 5 ml de solución de NaHCO_3 , con 5 ml de ácido clorhídrico 0,2M, y con 5 ml de solución saturada de NaCl. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio y, sin más purificación, se convierte el producto crudo en el compuesto 12. $\text{C}_{49}\text{H}_{50}\text{FN}_{23}\text{O}_9$ (831,9).

Compuesto 12:



Se disuelven 82 mg de compuesto 11 en 5,00 ml de metanol, y se añaden 10,5 mg de paladio (al 10%) sobre carbón activado. Se agita la mezcla de reacción bajo una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 16 horas. Se separa por filtración el paladio sobre carbono, y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. No es necesaria ninguna purificación adicional sobre gel de sílice del producto crudo. Se obtienen 72 mg del compuesto 12 deseado, en forma de una cera incolora. C₄₈H₆₂FN₂₃O₈ (834,0).

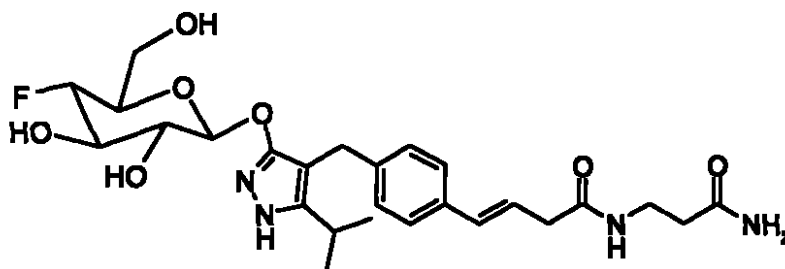
Compuesto 13 (Ejemplo 2):



13 (Ejemplo 2)

Se disuelven 72 mg del glicósido 12 en 10 ml de metanol, y se añaden 1,72 ml de una solución metanólica 2M de metóxido de sodio. Se agita la mezcla de reacción a 20°C durante 4 horas, y se añaden 46,2 mg de cloruro amónico. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio, y se purifica el producto crudo sobre gel de sílice (inicialmente con acetato de etilo/heptano = 5/1; y después con cloruro de metileno/metanol/amoníaco concentrado = 30/5/1). Se obtienen 24 mg del compuesto 13 en forma de un sólido incoloro. C₂₇H₄₀FN₃O₈ (521,63): MS (ESI⁺) 522,57 (M+H⁺).

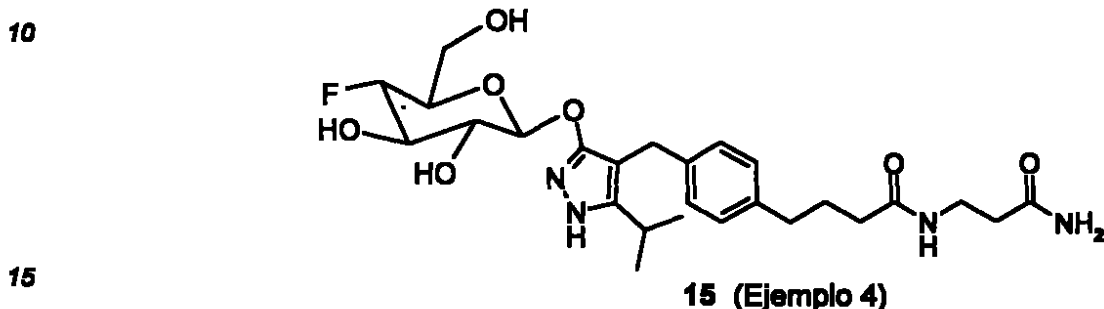
Compuesto 14 (Ejemplo 3):



14 (Ejemplo 3)

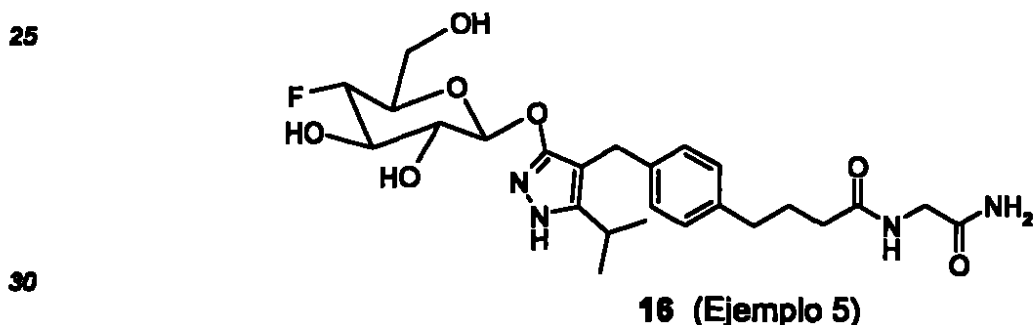
Se sintetiza el Compuesto 14 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hidrocloreto de 3-aminopropionamida, y sin llevar a cabo la posterior hidrogenación, se obtiene el Compuesto 14 en forma de un sólido incoloro. $C_{28}H_{35}FN_4O_7$ (534,6): MS (ESI⁺) 535,44 (M+H⁺).

Compuesto 15 (Ejemplo 4):



Se sintetiza el Compuesto 15 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hidrocloreto de 3-aminopropionamida, se obtiene el Compuesto 15 en forma de un sólido incoloro. $C_{28}H_{37}FN_4O_7$ (536,6): MS (ESI⁺) 537,44 (M+H⁺).

Compuesto 16 (Ejemplo 5):

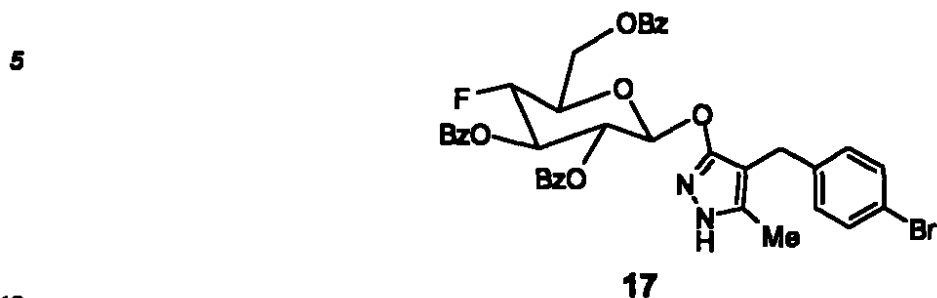


Se sintetiza el Compuesto 16 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hidrocloreto de glicinamida, se obtiene el Compuesto 16 en forma de una cera incolora.

-39-

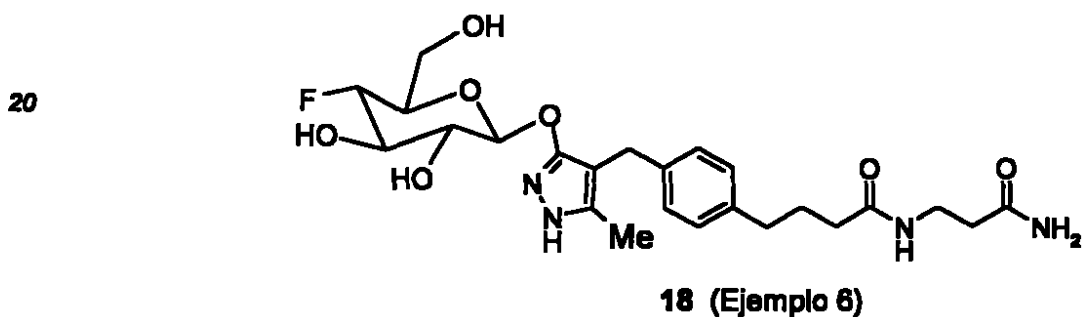
$C_{25}H_{35}FN_4O_7$ (522,6): MS (ESI⁺) 523,38 (M+H⁺).

Compuesto 17:



Se sintetiza el compuesto 17 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 7 (Esquema I). Sin embargo, se emplea como material de partida acetoacetato de etilo en lugar de isobutirilacetato de metilo. Se obtiene el Compuesto 17 en forma de un sólido incoloro. $C_{38}H_{32}BrFN_2O_8$ (743,6).

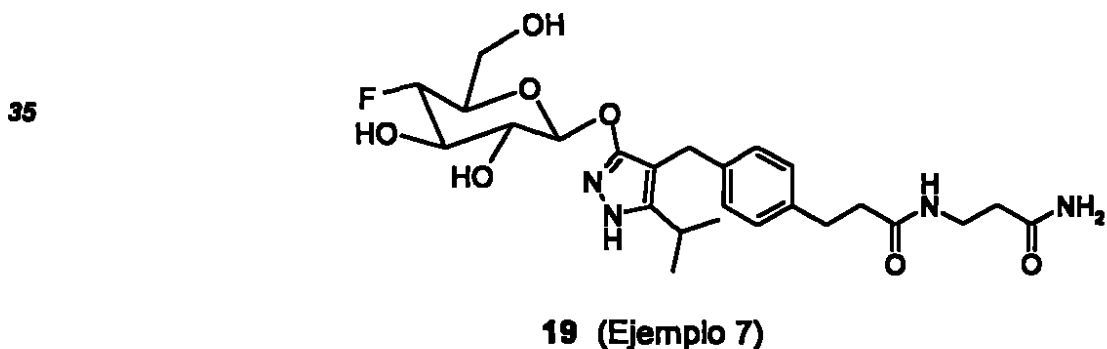
Compuesto 18 (Ejemplo 6):



Se sintetiza el compuesto 18 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 15 (Ejemplo 4). Sin embargo, se emplea como material de partida el glicósido 17 en lugar del glicósido 10. Se obtiene el compuesto 18 en forma de una cera incolora.

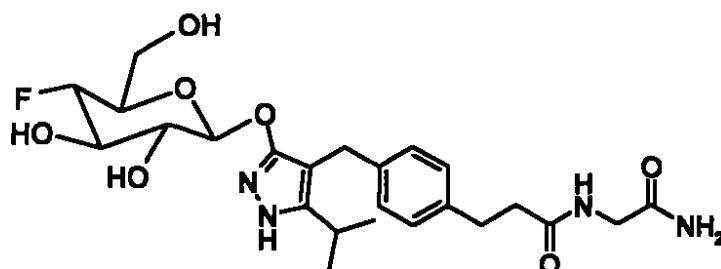
$C_{24}H_{33}FN_4O_7$ (508,6): MS (ESI⁺) 509,33 (M+H⁺).

Compuesto 19 (Ejemplo 7):



Se sintetiza el compuesto 19 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 15 (Ejemplo 4). Sin embargo, se hace reaccionar el bromocompuesto 7 con ácido acrílico en lugar de con ácido vinilacético. Se obtiene el compuesto 19 en forma de una cera incolora. $C_{25}H_{35}FN_4O_7$ (522,6): MS (ESI⁺) 523,42 (M+H⁺).

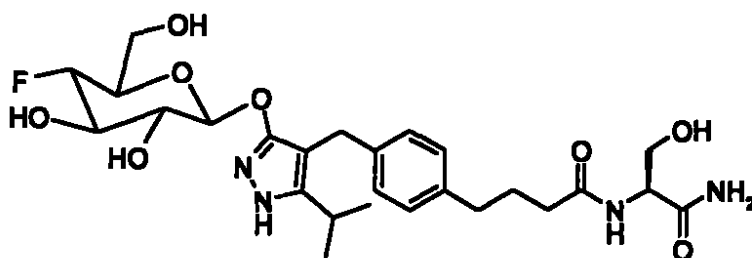
Compuesto 20 (Ejemplo 8):



20 (Ejemplo 8)

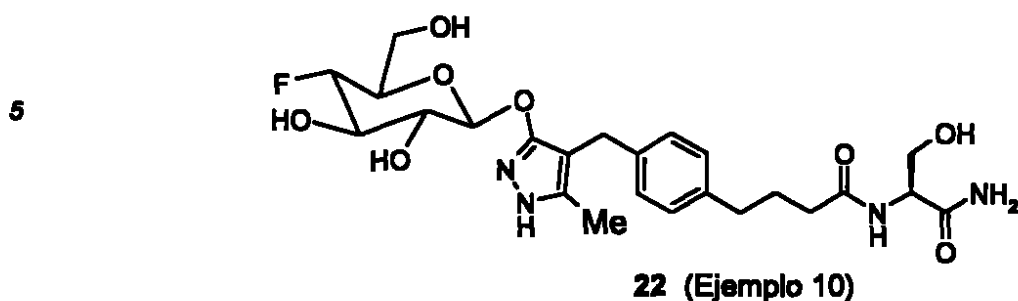
Se sintetiza el compuesto 20 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 19 (Ejemplo 7). Sin embargo, en la copulación con amida se emplea hidrocloreuro de glicinamida en lugar de hidrocloreuro de 3-aminopropionamida. Se obtiene el compuesto 20 en forma de una cera incolora. $C_{24}H_{33}FN_4O_7$ (508,6): MS (ESI⁺) 509,29 (M+H⁺).

Compuesto 21 (Ejemplo 9):



21 (Ejemplo 9)

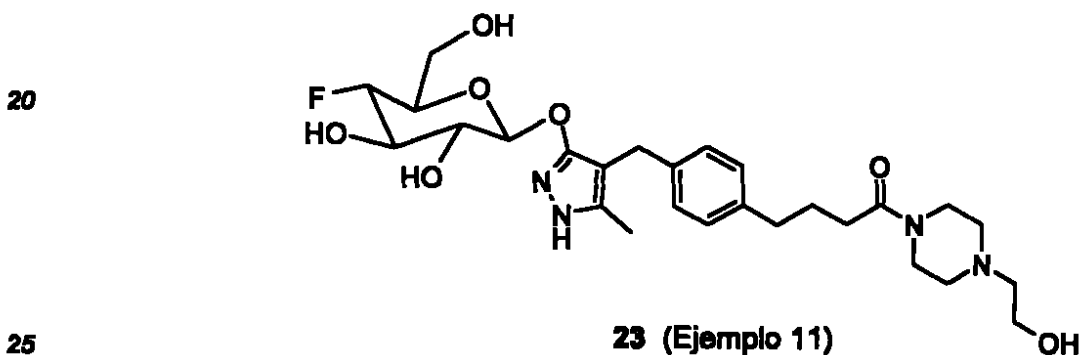
Se sintetiza el compuesto 21 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hidrocloreuro de L-serinamida, se obtiene el Compuesto 21 en forma de un sólido incoloro. $C_{28}H_{37}FN_4O_8$ (552,6): MS (ESI⁺) 553,29 (M+H⁺).

Compuesto 22 (Ejemplo 10):

10

Se sintetiza el Compuesto 22 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 18 (Ejemplo 6). Partiendo del glicósido 17, que no se hace reaccionar, sin embargo, con hidrocloreuro de 3-aminopropionamida, sino con hidrocloreuro de L-serinamida, se obtiene el Compuesto 22 en forma de una cera incolora. $C_{24}H_{33}FN_4O_8$ (524,6): MS (ESI⁺) 525,31 (M+H⁺).

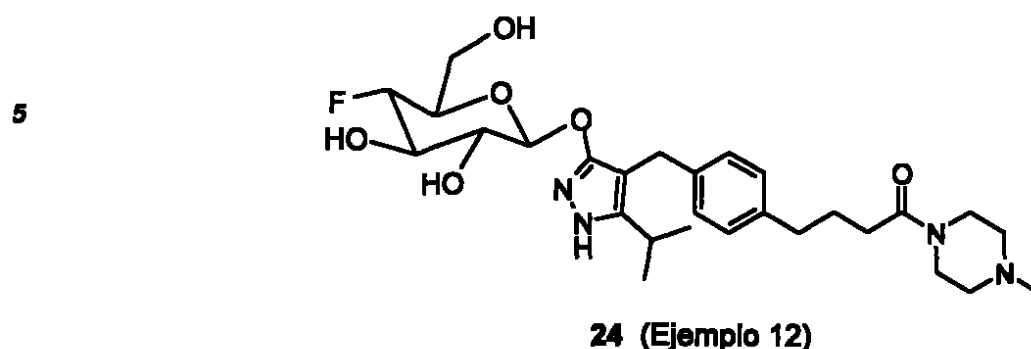
15

Compuesto 23 (Ejemplo 11):

Se sintetiza el Compuesto 23 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 18 (Ejemplo 6). Partiendo del glicósido 17, que no se hace reaccionar, sin embargo, con hidrocloreuro de 3-aminopropionamida, sino con N-(2-hidroxiethyl)piperazina, se obtiene el Compuesto 23 en forma de una cera incolora. $C_{27}H_{38}FN_4O_7$ (550,6): MS (ESI⁺) 551,30 (M+H⁺).

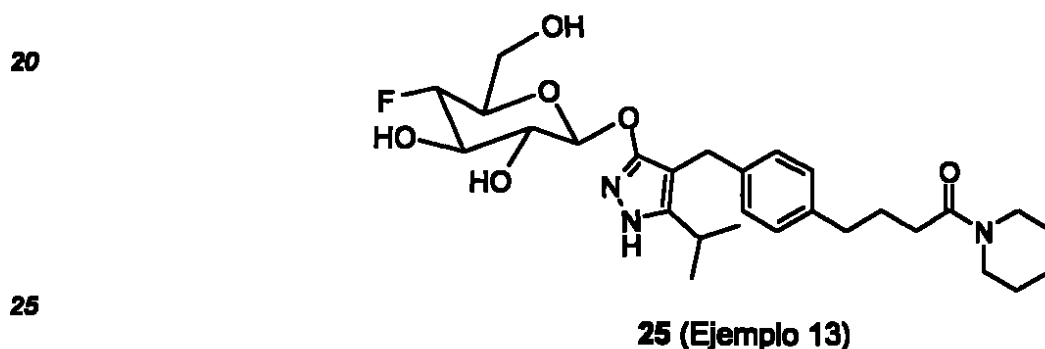
30

35

Compuesto 24 (Ejemplo 12):

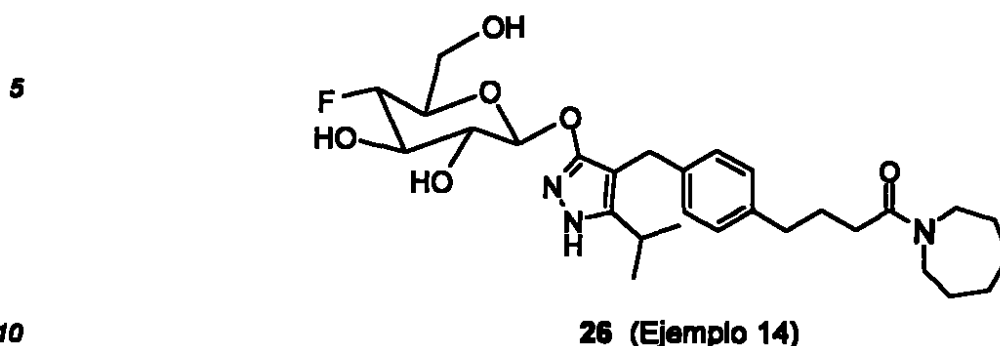
Se sintetiza el Compuesto 24 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con N-metilpiperazina, se obtiene el Compuesto 24 en forma de una cera incolora. $C_{28}H_{41}FN_4O_8$ (548,7): MS (ESI⁺) 549,30 (M+H⁺).

15

Compuesto 25 (Ejemplo 13):

Se sintetiza el Compuesto 25 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con piperidina, se obtiene el Compuesto 25 en forma de una cera incolora. $C_{28}H_{40}FN_3O_8$ (533,7): MS (ESI⁺) 534,54 (M+H⁺).

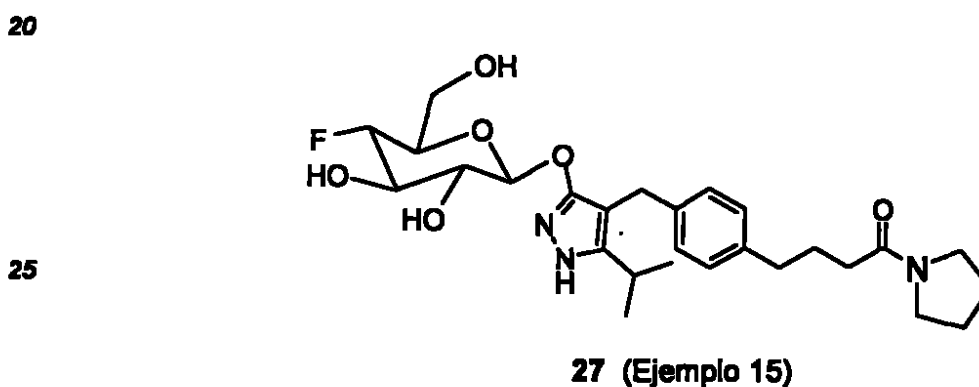
30

Compuesto 26 (Ejemplo 14):

Se sintetiza el Compuesto 26 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hexahidro-1H-azepina, se obtiene el

15 **Compuesto 26** en forma de una cera incolora.

$C_{28}H_{42}FN_3O_6$ (547,7): MS (ESI⁺) 548,56 (M+H⁺).

Compuesto 27 (Ejemplo 15):

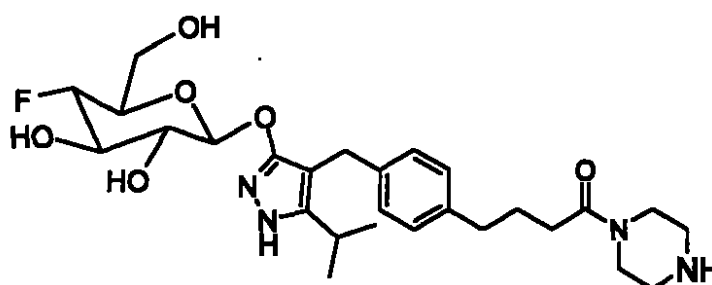
Se sintetiza el Compuesto 27 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con pirrolidina, se obtiene el Compuesto 27 en forma de una cera incolora. $C_{27}H_{38}FN_3O_6$ (519,6): MS (ESI⁺) 520,52 (M+H⁺).

30

Compuesto 28 (Ejemplo 16):

35

5

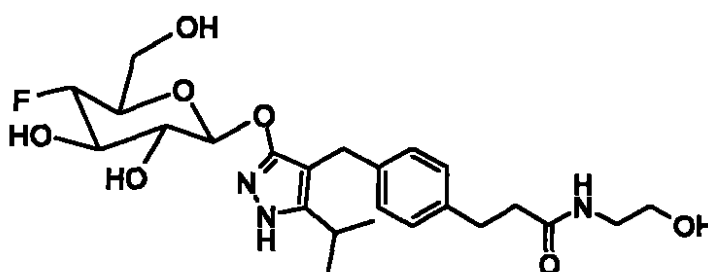


28 (Ejemplo 16)

Se sintetiza el Compuesto 28 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con 1-piperazincarboxilato de bencilo, se obtiene el Compuesto 28 en forma de una cera incolora. $C_{27}H_{39}FN_4O_8$ (534,6): MS (ESI⁺) 535,32 (M+H⁺).

15 **Compuesto 29 (Ejemplo 17):**

20



29 (Ejemplo 17)

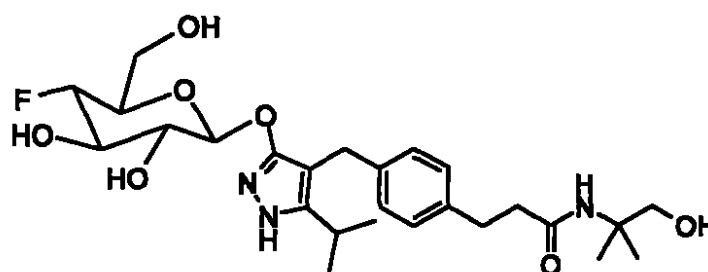
25

Se sintetiza el Compuesto 29 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 19 (Ejemplo 7). Sin embargo, en la copulación con amida se emplea 2-aminoetanol en lugar de hidrocloreuro de 3-aminopropionamida. Se obtiene el Compuesto 29 en forma de un aceite incoloro. $C_{24}H_{34}FN_3O_7$ (495,6): MS (ESI⁺) 496,43 (M+H⁺).

30

Compuesto 30 (Ejemplo 18):

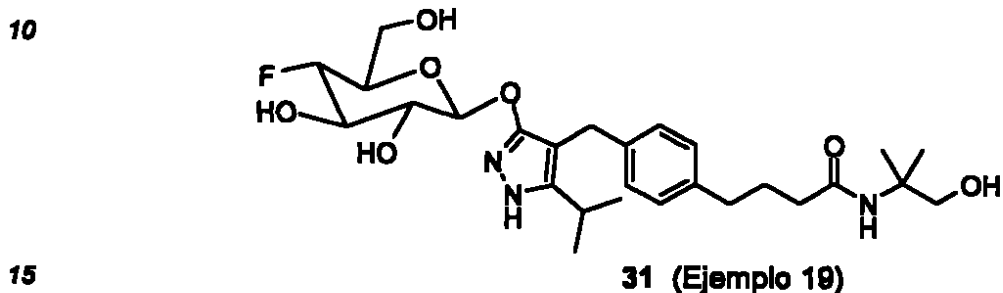
35



30 (Ejemplo 18)

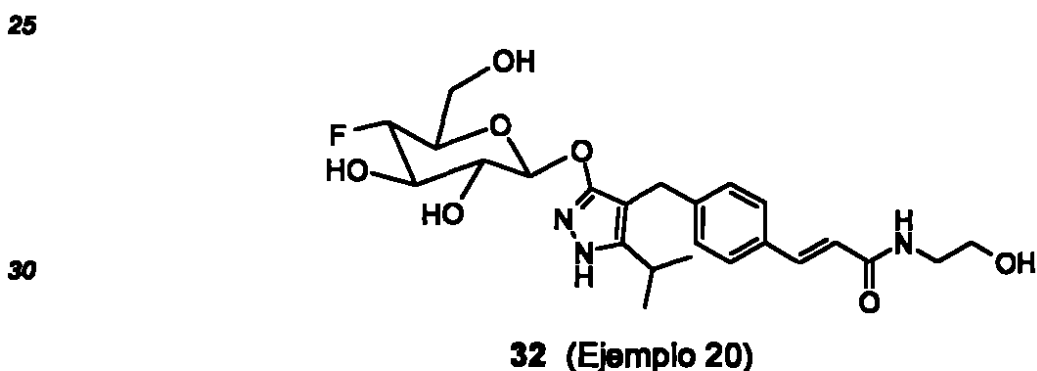
Se sintetiza el Compuesto 30 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 19 (Ejemplo 7). Sin embargo, en la copulación con amida se emplea 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de hidrocloreuro de 3-aminopropionamida. Se obtiene el Compuesto 30 en forma de un aceite incoloro. $C_{28}H_{38}FN_3O_7$ (523,6): MS (ESI⁺) 524,26 (M+H⁺).

Compuesto 31 (Ejemplo 19):



Se sintetiza el Compuesto 31 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con 2-amino-2-metil-1-propanol, se obtiene el Compuesto 31 en forma de un sólido incoloro. $C_{27}H_{40}FN_3O_7$ (537,6): MS (ESI⁺) 538,28 (M+H⁺).

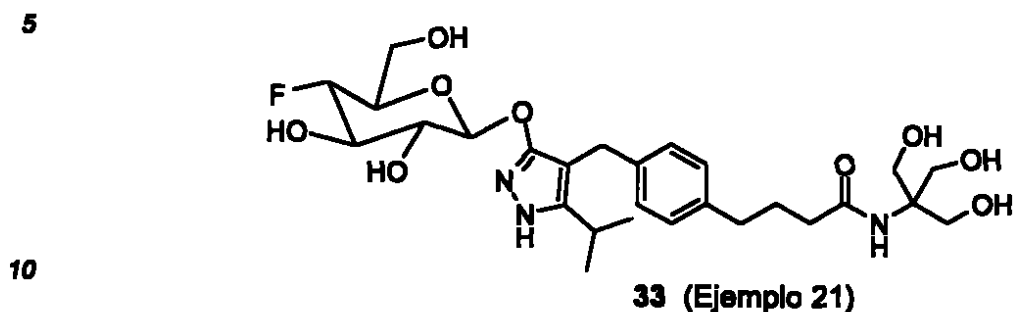
Compuesto 32 (Ejemplo 20):



Se sintetiza el Compuesto 32 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 29 (Ejemplo 17). Sin embargo, no se lleva a cabo la etapa de hidrogenación. Se obtiene el compuesto 32 en forma de una cera incolora. $C_{24}H_{32}FN_3O_7$ (493,6): MS

(ESI⁺) 494,28 (M+H⁺).

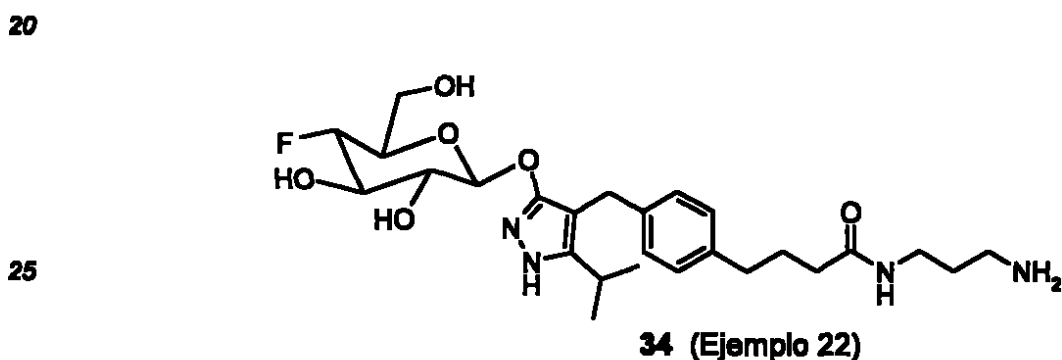
Compuesto 33 (Ejemplo 21):



Se sintetiza el Compuesto 33 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con tris(hidroximetil)aminometano, se obtiene el Compuesto 33 en forma de un sólido incoloro. C₂₇H₄₀FN₃O₉ (569,6): MS (ESI⁺) 570,33 (M+H⁺).

15

Compuesto 34 (Ejemplo 22):

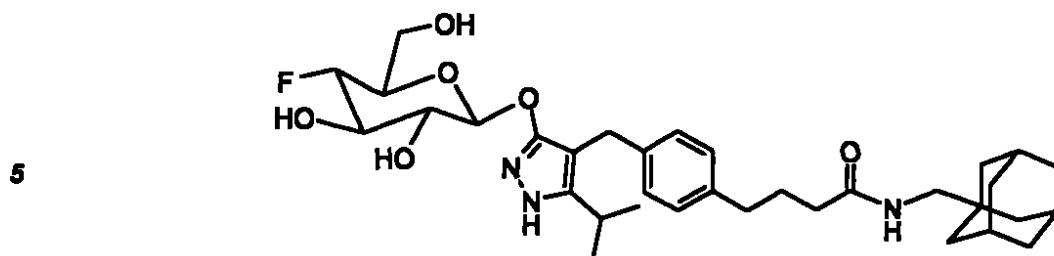


Se sintetiza el Compuesto 34 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hidrocioruro de N-carbobenzoxi-1,3-diaminopropano, se obtiene el Compuesto 34 en forma de un aceite incoloro. C₂₉H₃₉FN₄O₆ (522,6): MS (ESI⁺) 522,52 (M+H⁺).

30

Compuesto 35 (Ejemplo 23):

35



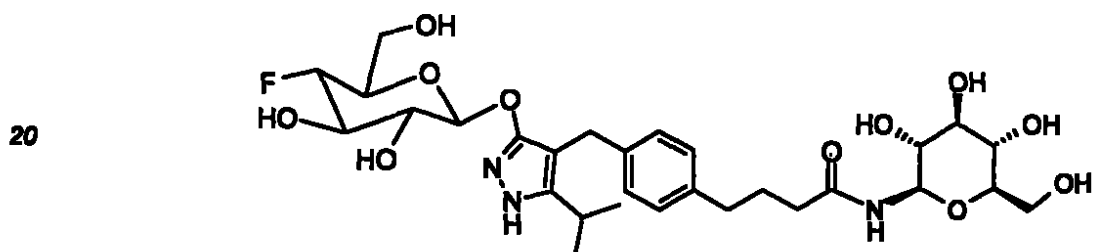
35 (Ejemplo 23)

10 Se sintetiza el Compuesto 35 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con 1-adamantilmetilamina, se obtiene el Compuesto 35 en forma de una cera incolora.

$C_{34}H_{48}FN_3O_8$ (613,8): MS (ESI⁺) 614,45 (M+H⁺).

15

Compuesto 36 (Ejemplo 24):

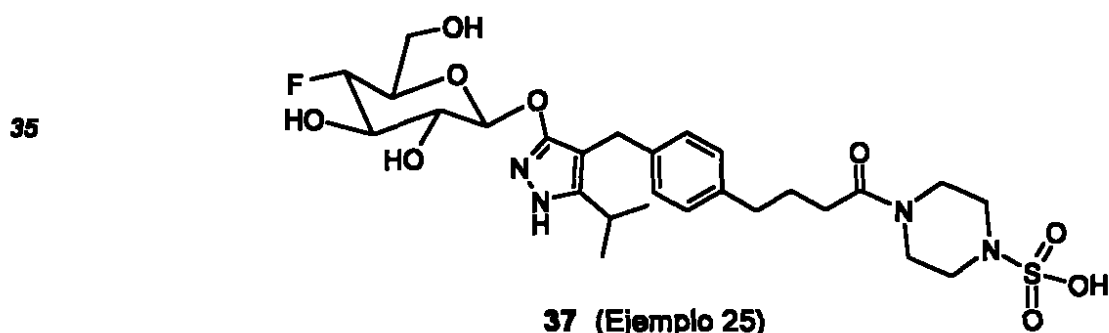


36 (Ejemplo 24)

25 Se sintetiza el Compuesto 36 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-amino-1-deoxy-β-D-glucosa, se obtiene el Compuesto 36 en forma de un aceite incoloro. $C_{28}H_{42}FN_3O_{11}$ (627,7): MS (ESI⁺) 628,25 (M+H⁺).

30

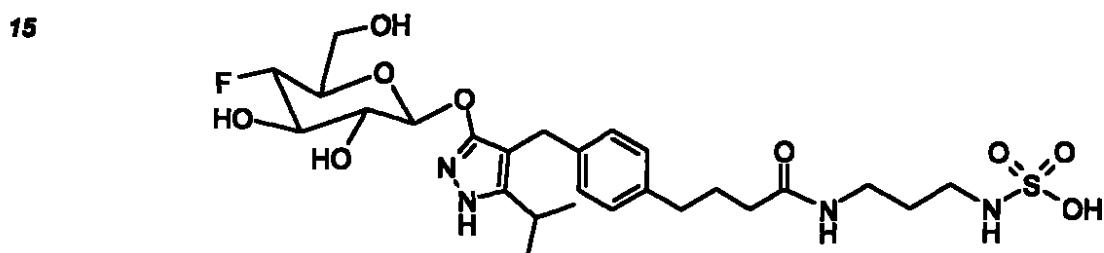
Compuesto 37 (Ejemplo 25):



37 (Ejemplo 25)

Se sintetiza el Compuesto 37 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 28 (Ejemplo 16). Sin embargo, la última etapa, la desprotección con metóxido de sodio, está precedida por la reacción con complejo de trióxido de azufre-trietilamina: esto se realiza disolviendo 63,0 mg del compuesto de piperazina en 10,0 ml de metanol, añadiendo, a 0°C, 202 mg de complejo de trióxido de azufre-trietilamina, y agitando a 0°C durante 2 horas. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio, y se purifica el producto crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol/amoníaco concentrado = 30/5/1). Se obtienen 59 mg del compuesto de sulfato, que son convertidos con metóxido de sodio, análogamente a la síntesis del Compuesto 28, en el Compuesto 37, que se obtiene en forma de una cera incolora. $C_{27}H_{39}FN_4O_9S$ (614,7): MS (ESI⁺) 615,42 (M+H⁺).

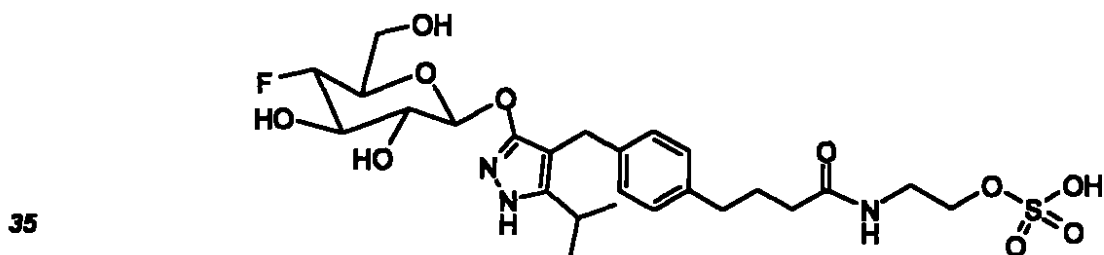
Compuesto 38 (Ejemplo 26):



38 (Ejemplo 26)

Se sintetiza el Compuesto 38 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 37 (Ejemplo 25). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con 1-piperazincarboxilato de bencilo, sino con hidrocloreuro de N-carbobenzoxi-1,3-diaminopropano, se obtiene el Compuesto 38 en forma de una cera incolora. $C_{28}H_{39}FN_4O_9S$ (602,7): MS (ESI⁺) 603,41 (M+H⁺).

Compuesto 39 (Ejemplo 27):



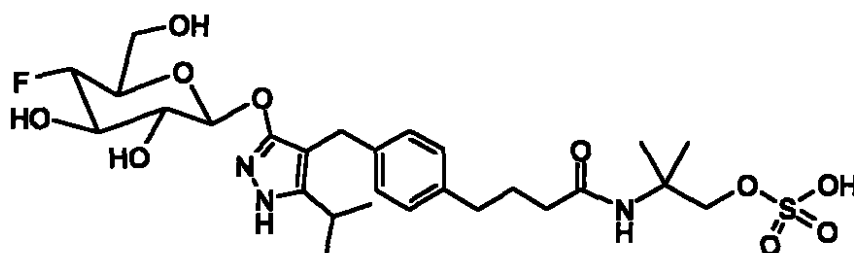
39 (Ejemplo 27)

Se sintetiza el Compuesto 39 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 37 (Ejemplo 25). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con 1-piperazincarboxilato de bencilo, sino con 2-aminoetanol, se obtiene el Compuesto 39 en forma de una cera incolora.

5 $C_{25}H_{39}FN_3O_{10}S$ (589,6): MS (ESI⁺) 588,50 (M⁺H).

Compuesto 40 (Ejemplo 28):

10



15

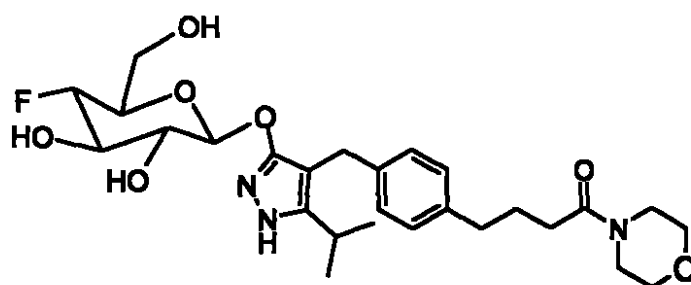
40 (Ejemplo 28)

Se sintetiza el Compuesto 40 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 37 (Ejemplo 25). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con 1-piperazincarboxilato de bencilo, sino con 2-amino-2-metil-1-propanol, se obtiene el Compuesto 40 en forma de una cera incolora. $C_{27}H_{40}FN_3O_{10}S$ (617,7): MS (ESI⁺) 616,52 (M⁺H).

20

Compuesto 41 (Ejemplo 29):

25



30

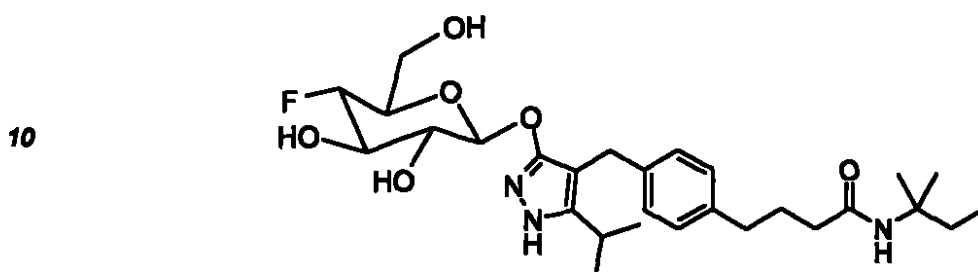
41 (Ejemplo 29)

Se sintetiza el Compuesto 41 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar,

35

sin embargo, con n-butilamina, sino con morfolina, se obtiene el Compuesto 41 en forma de una cera de color amarillo claro. $C_{27}H_{38}FN_3O_7$ (535,6): MS (ESI⁺) 538,48 (M+H⁺).

5 Compuesto 42 (Ejemplo 30):



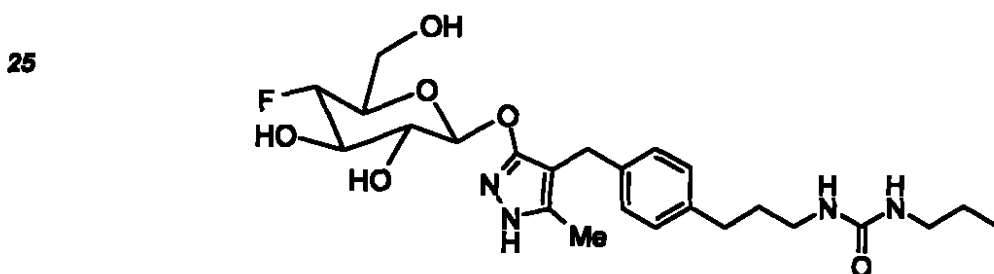
42 (Ejemplo 30)

15

Se sintetiza el Compuesto 42 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con t-amilamina, se obtiene el Compuesto 42 en forma de una cera de color amarillo claro. $C_{28}H_{42}FN_3O_8$ (535,7): MS (ESI⁺) 538,54 (M+H⁺).

20

Compuesto 43 (Ejemplo 31):



30

43 (Ejemplo 31)

Se disuelven 41,3 mg de 1-ali-3-propilurea en 5,00 ml de THF, se añaden 1.21 ml de una solución 0,5M de 9-BBN en tolueno, y se agita la mezcla a 20°C durante 4 horas. Después se añade una solución de 180 mg del glicósido 17 en 10,0 ml de tolueno, 7,4 mg de tri-o-tolilfosfina, 102,7 mg de fosfato potásico y 2,7 mg

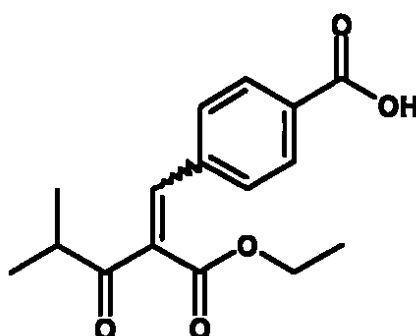
35

-51-

de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C durante 3 horas. Se separa por filtración el precipitado, se lava la fase orgánica con 10 ml de agua, y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio, y se purifica el producto crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano).

Se obtienen 59 mg de un sólido incoloro, y se hacen reaccionar con metóxido sódico, análogamente a la preparación del compuesto 13 (Ejemplo 2). Se obtiene el compuesto 43 en forma de una cera incolora. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_6$ (494,6) MS (ESI^+) 494,12 (M^+).

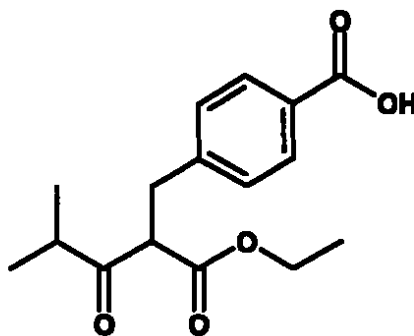
Ácido 4-(2-etoxycarbonil-4-metil-3-oxo-pent-1-enil)benzoico (mezcla de isómeros E/Z) (44):



44

Se calientan durante 6 horas 29,0 g de isobutirilacetato de etilo y 33,0 g de 4-carboxibenzaldehído, con una trampa captadora de agua. Se concentra la solución de reacción, se toma en acetato de etilo, y se extrae con solución de cloruro amónico de 20% de riqueza, y con solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato magnésico la fase orgánica, se concentra, y se hace continuar reaccionando directamente para dar 45. Se obtienen 50,0 g de un aceite. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (290,3): MS(ESI^+): 291,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $t_R = 1,42$ minutos (gradiente 2).

Ácido 4-(2-etoxycarbonil-4-metil-3-oxo-pentil)benzoico (45):



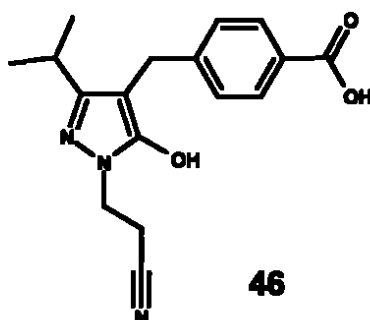
45

-52-

Se disuelven 50 g de ácido 4-(2-etoxycarbonil-4-metil-3-oxo-pent-1-enil)benzoico en 300 ml de THF, se añaden 1,00 g de paladio sobre carbono (al 10%), y se hidrogena la mezcla bajo una presión de hidrógeno de 4 bares, en un autoclave y durante 24 horas. Se diluye con diclorometano la mezcla, se filtra con succión a través de Celite, se lava con diclorometano el residuo, y se concentra en vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano = 3/1). Se obtienen 45 g de compuesto 45 en forma de un aceite. $C_{16}H_{20}O_5$ (292,3) MS (ESI⁺): 293,1 (M+H)⁺, t_R = 1,37 minutos (gradiente 2).

10 **Ácido 4-[1-(2-cianoetil)-5-hidroxi-3-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]benzoico (46)**

15

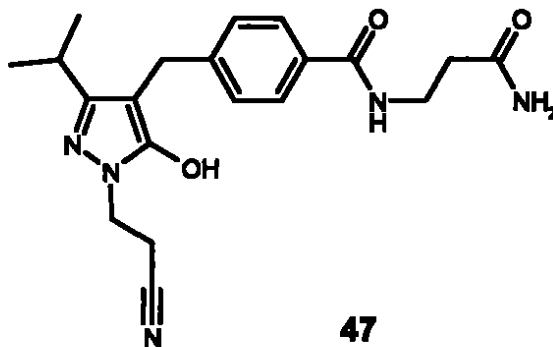


20 Se disuelven 15 g de compuesto 45 en 100 ml de ácido acético glacial. Se añaden 7,4 ml de 2-cianoetilhidrazina, y se calienta la solución a 100°C durante 2 horas. Se vierte la mezcla sobre hielo-agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se extrae la fase orgánica con solución de cloruro amónico de 20% de riqueza, y con solución saturada de cloruro sódico, y se seca sobre sulfato sódico. Se separan por cristalización 2,40 g del compuesto deseado 46, junto con la fase de acetato de etilo. Se concentran las aguas madres, y se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol:ácido acético glacial = 100:10:1) el residuo. Se obtienen 1,10 g adicionales de compuesto 46, más 7,0 g de precursor 45, aislado de nuevo. $C_{17}H_{19}N_3O_3$ (313,4); MS(ESI⁺): 314,2 (M+H)⁺, t_R = 0,97 minutos (gradiente 2).

30

N-(2-Carbamolletil)-4-[1-(2-ciano-etil)-5-hidroxi-3-isopropil-1H-pirazol-4-ilmetil]benzamida (47):

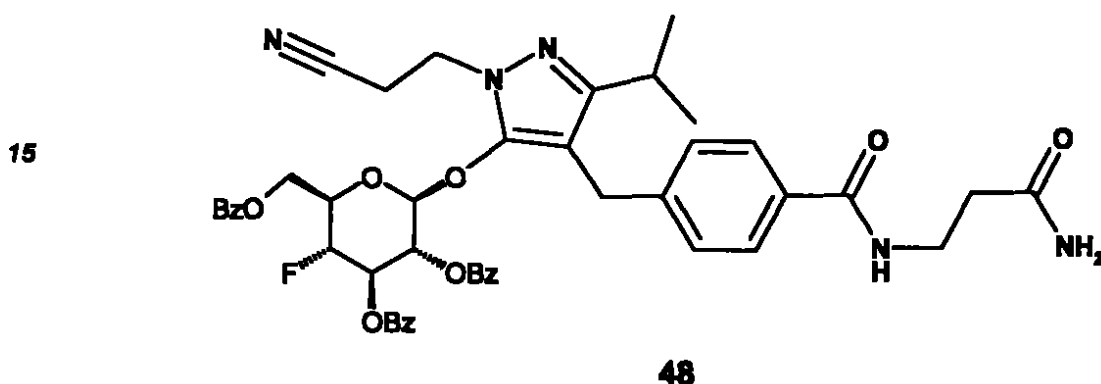
35



-53-

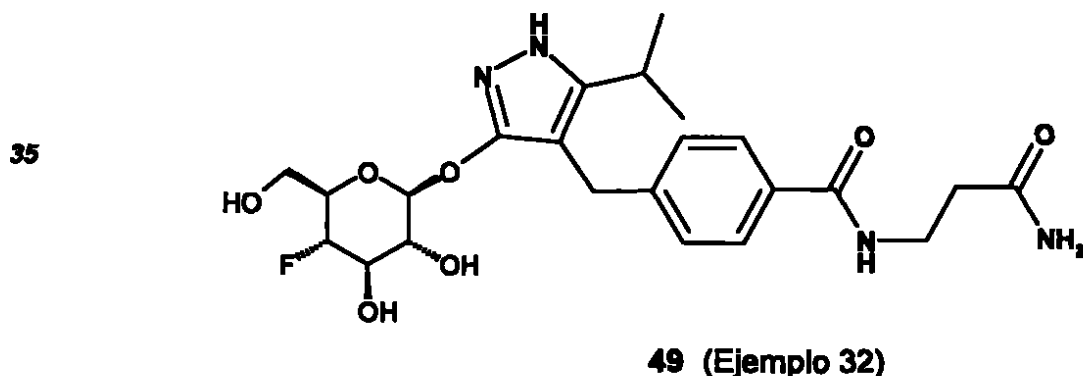
Se disponen 500 mg de compuesto 46 y 145 mg de hidrocloreto de β -alaninamida en 10 ml de diclorometano, y se añaden 0,8 ml de N,N-diisopropiletilamina, 215 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 306 mg de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Se agita la solución durante 12 horas. Se concentra la solución, y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/methanol/ácido acético glacial 100:0:5 $\rightarrow$ 100:10:5) el producto crudo. Se obtienen 440 mg del compuesto 47 deseado. $C_{20}H_{25}N_5O_3$ (383,5); MS(ESI⁺): 384,2 (M+H)⁺, t_R = 3,58 minutos (gradiente 3).

10 Compuesto 48:



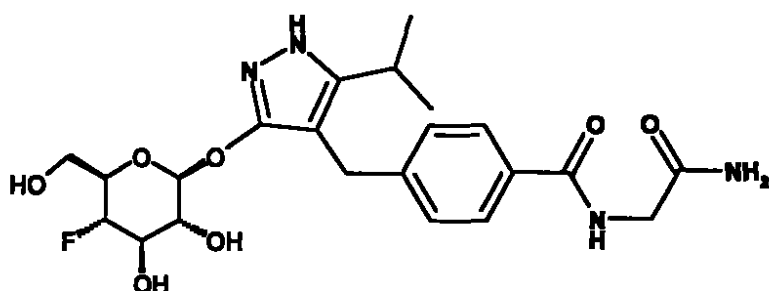
Se suspenden 300 mg de compuesto 47, 436 mg de compuesto 4, y 324 mg de carbonato potásico en 25 ml de acetonitrilo y 2,5 ml de agua, y se agitan durante 72 horas. Se filtra la mezcla de reacción, se lava con diclorometano el residuo, y se extrae con agua y con solución saturada de cloruro sódico la fase orgánica combinada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100/5) el residuo. Se obtienen 207 mg del glicósido 48 en forma de un sólido incoloro. $C_{47}H_{48}FN_5O_{10}$ (859,9); MS(ESI⁺): 860,3 (M+H)⁺, t_R = 1,70 minutos (gradiente 2).

30 Compuesto 49 (Ejemplo 32):



Se disuelven 200 mg de compuesto 48 en 15 ml de THF, y se enfrían, bajo argón, hasta -78°C. Se añaden lentamente, a través de un septum, 0,81 ml de solución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1M in hexano). Al cabo de 30 minutos se añaden 2 ml de una solución de cloruro amónico de 20% de riqueza, en frío, y se calienta la solución hasta la temperatura ambiente. Se añaden 2 ml de solución saturada de cloruro sódico, se separa la fase orgánica, y se extrae dos veces con acetato de etilo la fase acuosa. Se concentra la fase orgánica combinada, y se toma el residuo en una mezcla de trietilamina: metanol: agua (14 ml 1:3:3). Se agita la solución durante 24 horas, y después se concentra hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 50 mg del compuesto 49 en forma de un sólido incoloro. $C_{23}H_{31}FN_4O_7$ (494,5); MS (ESI⁻): 493,2 (MH⁻), t_R = 3,58 minutos (gradiente 3). t_R = 0,97 minutos (gradiente 1).

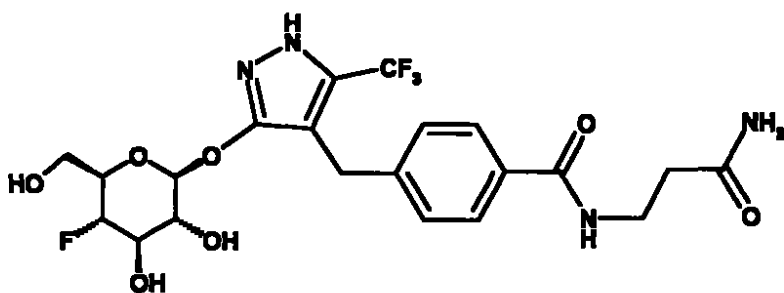
Compuesto 50 (Ejemplo 33):



50 (Ejemplo 33)

Se sintetiza el Compuesto 50 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 49 (Ejemplo 32). Sin embargo, en lugar de β -alaninamida se emplea hidrocloreuro de glicinamida. Se obtiene el Compuesto 50 en forma de un sólido incoloro. $C_{22}H_{28}FN_4O_7$ (480,5); MS (ESI⁺) 481,19 (M+H⁺).

Compuesto 51 (Ejemplo 34):



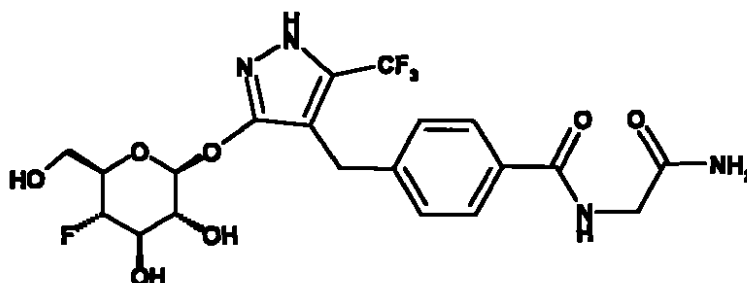
51 (Ejemplo 34)

Se sintetiza el Compuesto 51 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 49 (Ejemplo 32). Sin embargo, se emplea como material de partida 4,4,4-trifluoroacetoacetato en lugar de isobutilacetato de etilo. Se obtiene el Compuesto 51 en forma de un sólido incoloro. $C_{21}H_{24}F_4N_4O_7$ (520,4): MS (ESI⁺) 521,16 (M+H⁺).

5

Compuesto 52 (Ejemplo 35):

10



52 (Ejemplo 35)

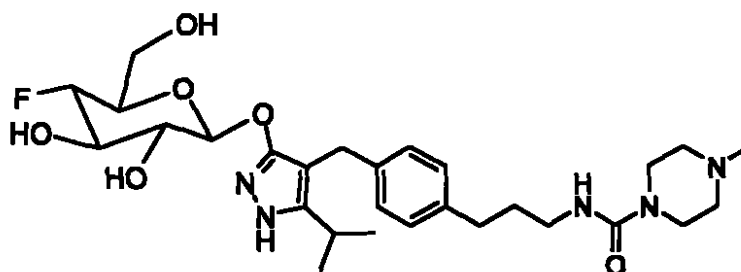
15

Se sintetiza el Compuesto 52 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 50 (Ejemplo 33). Sin embargo, se emplea como material de partida 4,4,4-trifluoroacetoacetato en lugar de isobutilacetato de etilo. Se obtiene el Compuesto 52 en forma de un sólido incoloro. $C_{20}H_{22}F_4N_4O_7$ (506,4): MS (ESI⁺) 507,16 (M+H⁺).

20

Compuesto 53 (Ejemplo 36):

25



30

53 (Ejemplo 36)

Se sintetiza el Compuesto 53 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 43 (Ejemplo 31), pero se emplea 1-(N-metilpiperazin)-3-alilurea como material de partida en lugar de 1-alil-3-propilurea, y se emplea el glicósido 7 en lugar del

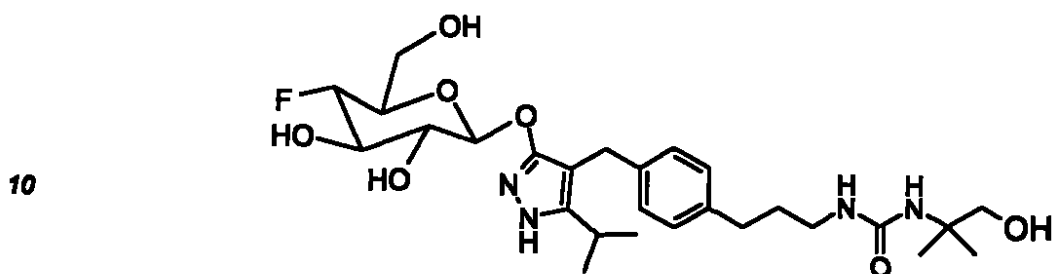
35

-56-

glicósido 17. Se obtiene el Compuesto 53 en forma de un sólido incoloro. $C_{28}H_{42}FN_5O_8$ (563,7).

Compuesto 54 (Ejemplo 37):

5



10

54 (Ejemplo 37)

15

Se sintetiza el Compuesto 54 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 43 (Ejemplo 31), pero se emplea 1-(N-metilpiperazin)-3-alilurea como material de partida en lugar de 1-alil-3-propilurea, y se emplea el glicósido 7 en lugar del glicósido 17. Se obtiene el Compuesto 54 en forma de un sólido incoloro.

20 $C_{27}H_{41}FN_4O_7$ (552,7).

25

30

35

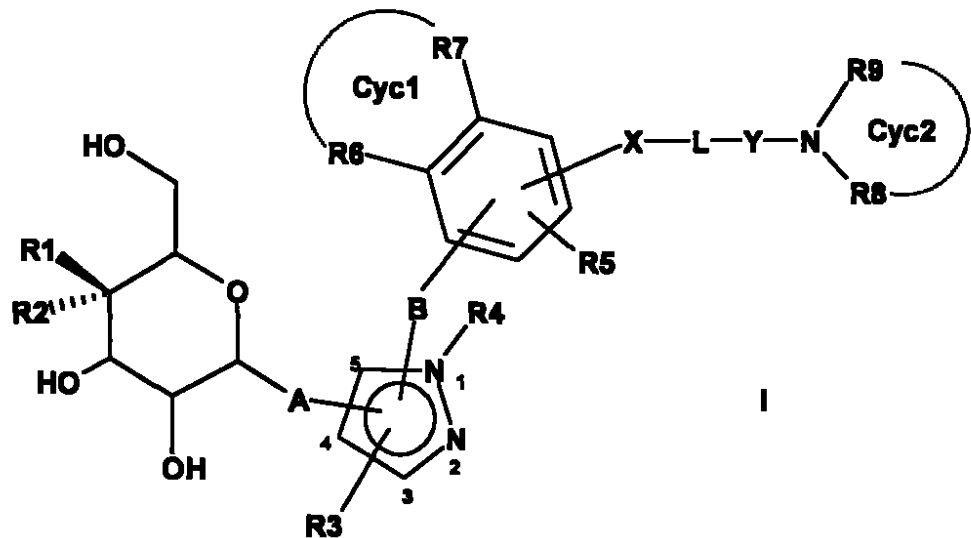
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

5

10

15



I

en la cual

20

R1 y R2 significan, de manera independiente entre sí, F ó H, debiendo ser F uno de los radicales R1 ó R2;

A significa O, NH, CH₂, S ó un enlace;

25

R3 significa hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(alquilo C₁-C₆), COO(alquilo C₁-C₆), CONH₂, CONH-(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), HO-(alquileno C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), fenilo, bencilo, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y O-alquilo;

30

SO₂-NH₂, SO₂-NH(alquilo C₁-C₆), SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, S-(alquilo C₁-C₆), S-(CH₂)₆-fenilo, SO-(alquilo C₁-C₆), SO-(CH₂)₆-fenilo, SO₂-(alquilo C₁-C₆), SO₂-(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0 - 6, y pudiendo estar sustituido el radical fenilo hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN,

35

- OCF₃, O-(alquilo C₁-C₈), alquilo C₁-C₈, NH₂;
 NH₂, NH-(alquilo C₁-C₈), N(alquilo C₁-C₈)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₇), fenilo,
 O-(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0 - 6, y pudiendo estar susti-
 tuido el anillo de fenilo, de una a tres veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂,
 5 CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₈), alquilo C₁-C₈, NH₂, NH(alquilo C₁-C₈),
 N(alquilo C₁-C₈)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(alquilo C₁-C₈), CONH₂;
- R4 significa hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o
 fenilo que opcionalmente puede estar sustituido con halógeno o alquilo
 10 C₁-C₄;
- B significa alquilenos C₆-C₁₆, pudiendo haber sido reemplazados uno o más
 átomos de C del radical alquilenos, de manera independiente entre sí, por
 -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-,
 15 -(SO₂)-, -N(alquilo C₁-C₈)-, -N((alquil C₁-C₈)-fenilo)- ó -NH-;
- R5, R6, R7 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH,
 CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(alquilo C₁-C₈), CO(alquilo C₁-C₄), CONH₂,
 CONH(alquilo C₁-C₈), CON(alquilo C₁-C₈)₂, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈,
 20 alquinilo C₂-C₈, O-(alquilo C₁-C₈), HO-(alquilen C₁-C₈), (alquilen C₁-C₈)-O-
 -(alquilo C₁-C₈), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de
 uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y
 O-alquilo;
 SO₂-NH₂, SO₂NH(alquilo C₁-C₈), SO₂N(alquilo C₁-C₈)₂, S-(alquilo C₁-C₈),
 25 S-(CH₂)₆-fenilo, SCF₃, SO-(alquilo C₁-C₈), SO-(CH₂)₆-fenilo, SO₂(alquilo
 C₁-C₈), SO₂(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0 - 6, y pudiendo
 estar sustituido el anillo de fenilo, hasta dos veces, con F, Cl, Br, OH, CF₃,
 NO₂, CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₈), alquilo C₁-C₈, NH₂;
 NH₂, NH-(alquilo C₁-C₈), N(alquilo C₁-C₈)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₈), fenilo,
 30 O-(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0 - 6, y pudiendo estar susti-
 tuido el anillo de fenilo, de una a tres veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂,
 CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₈), alquilo C₁-C₈, NH₂, NH(alquilo C₁-C₈),
 N(alquilo C₁-C₈)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(alquilo C₁-C₈), CONH₂;
 o bien
- 35 R6 y R7 significan, junto con los átomos de C que los soportan, un anillo de 5 a 7
 eslabones, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado

- Cyc1, pudiendo también haber sido reemplazados 1 ó 2 átomos de C del anillo por N, O ó S, y pudiendo opcionalmente estar sustituido Cyc1 con alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, en los cuales un grupo CH₂ puede haber sido reemplazado, en cada caso, por O, o bien estar sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₄), OCF₃;
- 5
- X significa CO, O, NH, S, SO, SO₂ o un enlace;
- 10 L significa alquilen C₁-C₆, alquenilen C₂-C₅, alquinilen C₂-C₅, pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH₂, en cada caso, por O ó por NH;
- Y significa CO, NHCO, SO, SO₂, o un enlace;
- 15 R8, R9 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, SO₃H, radical de azúcar, alquilo C₁-C₆, pudiendo estar sustituidos uno o más grupos CH₂ del radical alquilo, de manera independiente entre sí, con alquilo C₁-C₆, OH, (alquilen C₁-C₆)-OH, (alquenilen C₂-C₅)-OH, O-(radical de azúcar), OSO₃H, NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), NH-(radical de azúcar), NH-SO₃H, (alquilen C₁-C₆)-NH₂, (alquenilen C₂-C₅)-NH₂, (alquilen C₆-C₆)-COOH, (alquilen C₆-C₆)-CONH₂, (alquilen C₆-C₆)-CONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₆-C₆)-SONH₂, (alquilen C₆-C₆)-SONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₆-C₆)-SO₂NH₂, (alquilen C₆-C₆)-SO₂NH-(alquilo C₁-C₆), adamantilo; o bien
- 20
- 25 R8 y R9 significan, junto con el átomo de N que los soporta, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, Cyc2, pudiendo estar también sustituidos uno o más grupos CH₂ del anillo con O, S, NH, NSO₃H, N-(radical de azúcar), N-(alquilo C₁-C₆), pudiendo estar sustituidos uno o más grupos CH₂ del radical alquilo, de manera independiente entre sí, con alquilo C₁-C₆, OH, (alquilen C₁-C₆)-OH, (alquenilen C₂-C₅)-OH, NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), NH-(radical de azúcar), (alquilen C₁-C₆)-NH₂, (alquenilen C₂-C₅)-NH₂, (alquilen C₆-C₆)-COOH, (alquilen C₆-C₆)-CONH₂, (alquilen C₆-C₆)-CONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₆-C₆)-SONH₂, (alquilen C₆-C₆)-SONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₆-C₆)-SO₂NH₂, (alquilen C₆-C₆)-SO₂NH-(alquilo C₁-C₆);
- 30
- 35

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 5
- A significa O, NH, un enlace;
- R3 significa hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(alquilo C₁-C₆), COO(alquilo C₁-C₆), CONH₂, CONH-(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), HO-(alquilen C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), fenilo, bencilo, (alquilen C₁-C₄)-COOH, SO-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo; o bien
- 10
- R4 significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;
- 15
- B significa alquilen C₆-C₈, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquilen, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N(alquilen C₁-C₆)-, -N(alquilen C₁-C₆)-fenileno- ó -NH-.
- 20

3. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual los radicales de azúcar presentan una unión beta(β), y la estereoquímica en las posiciones 2, 3 y 5 del radical de azúcar tiene la configuración D-glucó.

25

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

- R1 significa hidrógeno y
- 30 R2 significa flúor,
- o bien
- R1 significa flúor y
- R2 significa hidrógeno;
- 35 A significa O, NH;

- R3** significa hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo;
- 5 R4** significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;
- B** significa alquileno C₂-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquileno, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂- ó -NH-;
- 10 R5, R6, R7** significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(alquilo C₁-C₆), CO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), HO-(alquileno C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y O-alquilo;
- 15 NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), o bien**
- 20 R6 y R7** significan, junto con los átomos de C que los soportan, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado Cyc1, pudiendo también haber sido reemplazados 1 ó 2 átomos de C del anillo por N, O ó S, y pudiendo opcionalmente estar sustituido Cyc1 con alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, en los cuales un grupo CH₂
- 25 puede haber sido reemplazado, en cada caso, por O, o bien estar sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₄), OCF₃;**
- X** significa CO, O, NH, un enlace;
- 30 L** significa alquileno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH₂, en cada caso, por O ó por NH;
- Y** significa CO, NHCO, un enlace.
- 35 5.** Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4, en la cual

- R1 significa hidrógeno;
- R2 significa flúor;
- 5 A significa O;
- R3 significa CF₃, metilo, isopropilo;
- R4 significa hidrógeno;
- 10 B significa alquileo C₀-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquileo, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CHF- ó -CF₂;
- 15 X significa CO, O, un enlace;
- L significa alquileo C₁-C₄, alquilenilo C₂-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH₂, en cada caso, por O ó por NH;
- 20 Y significa CO, NHCO, un enlace.

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

- 25 R1 significa hidrógeno;
- R2 significa flúor;
- A significa O;
- 30 B significa -CH₂-;
- R5 significa hidrógeno, Cl, metilo, etilo, OH, CF₃;
- R6, R7 significan hidrógeno;
- 35 X significa CO, O, un enlace;

L significa alquileo C_1-C_3 , alquenileno C_2-C_3 , pudiendo haber sido reemplazado un grupo CH_2 , en cada caso, por O ó por NH;

Y significa CO, NHCO, un enlace.

5

7. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, en la cual los sustituyentes A y B ocupan una posición adyacente (posición orto) y R3 ocupa una posición adyacente (posición orto) respecto a B.

10

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

R8, R9 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, SO_3H , radical de azúcar, alquilo C_1-C_4 , pudiendo estar el radical alquilo sustituido una o más veces, de manera independiente entre sí, con alquilo C_1-C_2 , OH, (alquilen C_1-C_2)-OH, OSO_3H , NH_2 , $CONH_2$, SO_2NH_2 , $NH-SO_3H$, adamantilo;

15

o bien

R8 y R9 significan, junto con el átomo de N que los soporta, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, Cyc2, seleccionado del grupo de piperazina, que puede estar sustituida en N con alquilo C_1-C_2 , (alquilen C_1-C_2)-OH ó SO_3H ,

20

piperidina, azepano, pirrolidina o morfolina.

9. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8.

25

10. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más ingredientes activos que disminuyen la glucosa sanguínea.

30

11. El empleo de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8 para producir un medicamento para tratar la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2.

12. El empleo de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8 para producir un medicamento para disminuir la glucosa sanguínea.

35

13. El empleo de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con al menos otro ingrediente activo que disminuye la glucosa sanguínea, para producir un medicamento para tratar la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2.

14. El empleo de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con al menos otro ingrediente activo que disminuye la glucosa sanguínea, para producir un medicamento para disminuir la glucosa sanguínea.

5

15. Un procedimiento para producir un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8, que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo farmacépticamente adecuado, y convertir esta mezcla en una forma adecuada para la administración.

10

15

20

25

30

Resumen

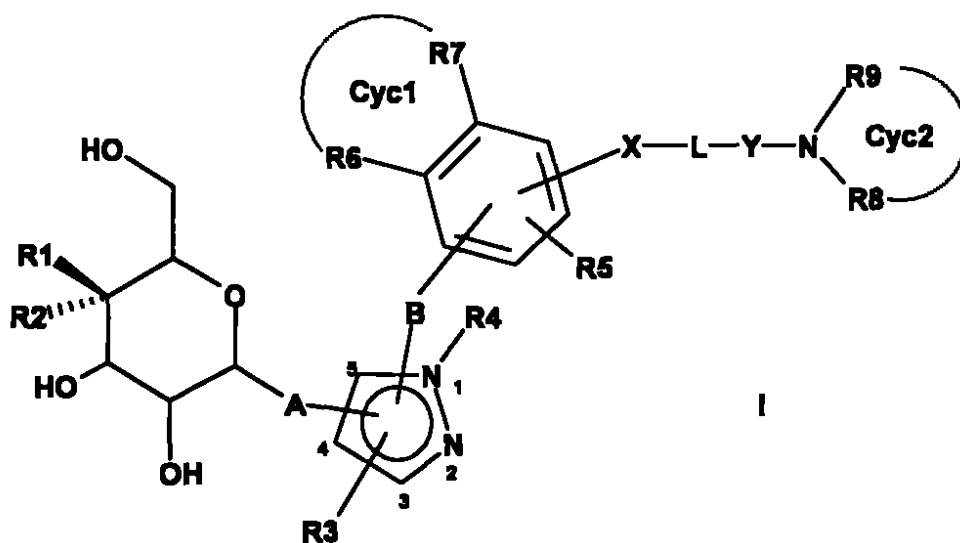
NUEVOS DERIVADOS FLUOROGLICOSÍDICOS DE PIRAZOLES; MEDICAMENTOS 5 QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS, Y EL EMPLEO DE LOS MISMOS

La invención se refiere a derivados fluoroglicosídicos sustituidos de pirazoles,
de fórmula (I)

10

15

20



en la cual los radicales tienen los significados que se han indicado, y a las sales
25 fisiológicamente compatibles de los mismos, y a un método para prepararlos. Los
compuestos son adecuados, por ejemplo, como antidiabéticos.

PCT

ANTRAG

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

PCT/EP2005 / 005959	
Internationales Aktenzeichen	
03.05.05	
Internationales Anmeldedatum	
03 JUN 2005	
EUROPEAN PATENT OFFICE	
PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name des Anmelders und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)	DEAV2004/0039

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG
Neue Fluorglykosidderivate von Pyrazolen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt

Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-7072

Telefaxnr.: 069-357175

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☒ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BRUMMERHOP, Harm
Günthersburgallee 72
60389 Frankfurt
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:

(069) 305-7072

Telefaxnr.: 069-357175

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Form PCT/RO/101 (Blatt 1) (April 2005)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> FRICK, Wendelin Schommühlsstraße 3 65510 Hünstetten-Beuerbach Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> GLOMBIK, Helner Am Lotzenwald 42 65719 Hofheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> PLETTENBURG, Oliver Hauptstraße 36 65799 Kelkheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> BICKEL, Martin Mittelstädter Weg 3 61348 Bad Homburg Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> HEUER, Hubert Am Sportfeld 74 55270 Schwabenheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> THEIS, Stefan Textorstrasse 16 60594 Frankfurt Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. VBESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
 ☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
 ☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VIPRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Item(1) 11. June 2004 (11.08.2004)	102004028241.2- (48)	DE		
Item(2)				
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldesamt ist):

☐ sämtliche Zeilen
 ☐ Zeile (1)
 ☐ Zeile (2)
 ☐ Zeile (3)
 ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentumsoder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VIIINTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchenzuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr): Aktenzeichen: Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIIEERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an) :

☐ Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	:
☐ Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	:
☐ Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	:
☐ Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	:
☐ Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsausschlöcklichkeit	:

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

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

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH



Dr. Jacob



Dr. Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	03 JUN 2005 (03.06.05)
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

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

Form PCT/RO/101 (letztes Blatt) (April 2005) Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 14 December 2005 (14.12.2005)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patentabteilung K801 Frankfurt	FE
Applicant's or agent's file reference DEAV2004/0039	Eng.: 21 Dez. 2005	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/005959	☒ W. ☐ ablegen ☐ Vert. als Vorg. / ansgesep	
	International filing date (day/month/year) 03 June 2005 (03.06.2005)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069 / 305-7072

Facsimile No.

069 / 35-7175

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069 / 305-7072

Facsimile No.

069 / 35-7175

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the address for correspondence, as indicated in the addressee box at the top of this form

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

V. BLANC

Telephone No. (41-22) 338 9666

PCT

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
ALLEMAGNE

Page 3 of 4

IMPORTANT NOTIFICATION

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. *(If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. *(If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
11 June 2004 (11.06.2004)	10 2004 028 241.2	DE	20 June 2005 (20.06.2005)

CH5ZHR80

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFLAVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Brünningstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948 Fax: 6163976
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **BRUMMERHOP Harm**

Dirección: Gunthersburgallee 72,

Nacionalidad o Domicilio: 60389 Frankfurt, Alemania

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005959

Fecha Junio 3 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/121161 A1

Fecha Diciembre 22 de 2005

⑥ **Título (54) NUEVOS DERIVADOS FLUOROGlicosídicos DE PIRAZOLES. MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS, Y EL EMPLEO DE LOS MISMOS.**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07H 17/02 A61K 31/2056; A61P 3/10.

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Junio 11 de 2004

(31) Número de Solicitud

10 2004 028 241.2

⑨

Comprobante de pago No.

Fecha

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
FRICK Wendelin	Shornmühlstrasse 3,	65510 Hünstetten-Beuerbach, Alemania
GLOMBIK Heiner	Am Lotzenwald 42,	65719 Hofheim, Alemania
PLETTENBURG Oliver	Hauptstrasse 36,	65799 Kelheim, Alemania
BICKEL Martin	Mittelstedter Weg 3,	61348 Bad Homburg, Alemania
HEUER Hubert	Am Sportfeld 74,	55270 Schwabenheim, Alemania
THEIS Stefan	Textorstrasse 16,	60594 Frankfurt, Alemania

EA).

as

mo titu

Resumen

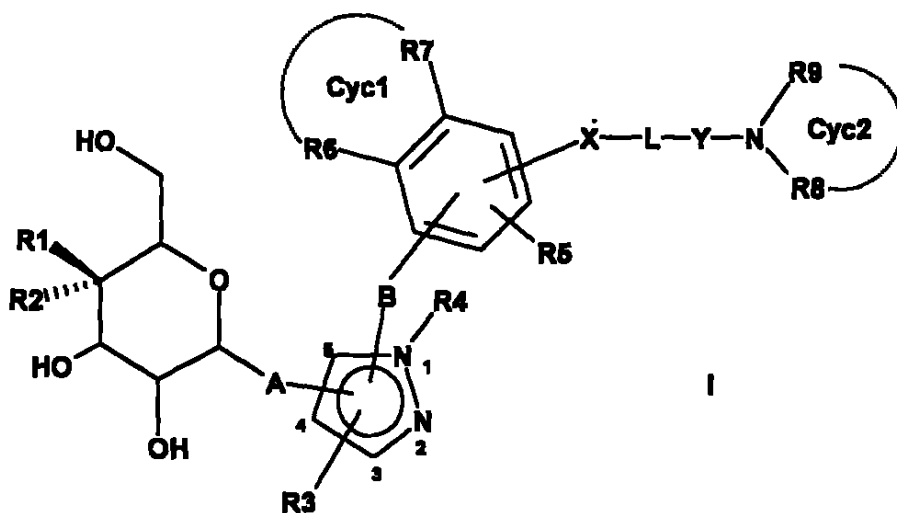
NUEVOS DERIVADOS FLUOROGlicosídicos DE PIRAZOLES; MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS, Y EL EMPLEO DE LOS MISMOS

La invención se refiere a derivados fluoroglicosídicos sustituidos de pirazoles,
de fórmula (I)

10

15

20



en la cual los radicales tienen los significados que se han indicado, y a las sales
fisiológicamente compatibles de los mismos, y a un método para prepararlos. Los
compuestos son adecuados, por ejemplo, como antidiabéticos.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (X)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Descripción de la Invención.		()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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: Edgar Navarro
Fecha: 791920.222

128

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

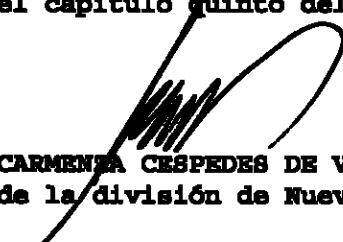
REFERENCIA	Radicación No.	6 123112
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005959
	Fecha inicio fase nacional	11/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1497

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. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. 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.

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 Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB 2007 larazo