

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-116970

54. TÍTULO

DERIVADOS DE VENZONITRILO SUSTITUIDOS CON GLUCOPIRANOSILO,

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN COMPUESTOS DE ESTE

TIPO, SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116970-00000-0000

Fecha: 2008-10-31 17:03:50

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 169

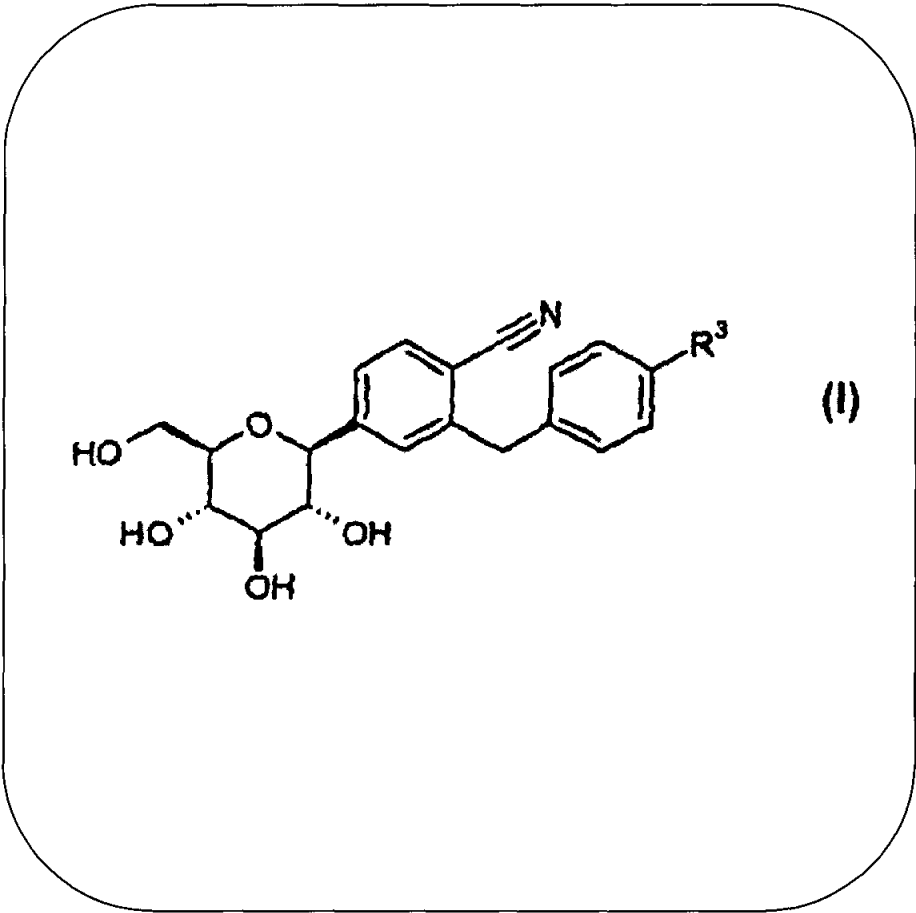
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:			
1	☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I.	☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.	
2	SOLICITANTE (71)	IDENTIFICACIÓN	
	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania	C.C. ☐ C.E. ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	IDENTIFICACIÓN	
	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	C.C. ☒ C.E. ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4	INVENTOR (ES) (72)		
	1. Matthias ECKHARDT Kirschenweg 7, 88400 Biberach, Alemania 3. Peter EICKELMANN Nelkenweg 9, 88441 Mittelbiberach, Alemania 5. Leo THOMAS Huehnerfeldstr. 46, 88400 Biberach, Alemania	2. Frank HIMMELSBACH Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach, Alemania 4. Achim SAUER Blütenweg 30, 88214 Ravensburg-Torkenweiler Alemania	
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2007/054248</u> Fecha: <u>2 de mayo de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/128749 A1</u> Fecha: <u>15 de noviembre de 2007</u>		
6	Título (54) <u>DERIVADOS DE BENZONITRILO SUSTITUIDOS CON GLUCOPIRANOSILO,</u> <u>COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN COMPUESTOS DE ESTE</u> <u>TIPO, SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACIÓN</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 309/010</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u> <u>EP</u> <u>EP</u>	(32) Fecha <u>3 de mayo de 2006</u> <u>27 de noviembre de 2006</u> <u>14 de febrero de 2007</u>
			(31) Número de Solicitud <u>06113412.8</u> <u>06124833.2</u> <u>PCT/EP2007/051411</u>

9	Comprobante de pago No.: 08-82,950	Fecha: 20 de octubre de 2008
10	Anexos:	
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.	
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.	
☒	Poderes, si fuere el caso.	
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
☐	Declaraciones.	
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)	
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)	
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.	
☐	Traducción del examen preliminar 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.	
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS	

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/128749 A1

Descripción:

Páginas 64 en el idioma original

Páginas 63 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.
4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

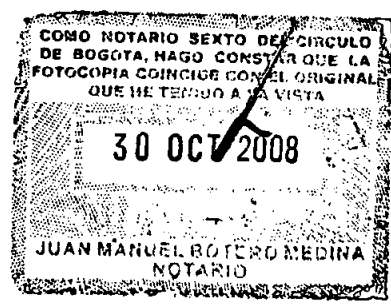
Munich, 18 de Diciembre de 1995

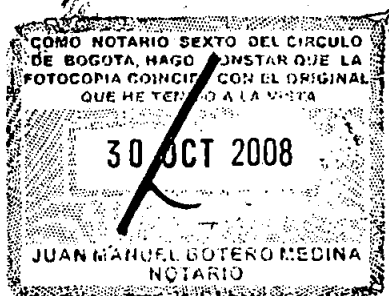
RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$ 6.-
Fondo Rotatorio	US \$ 100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
0510006

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
MAY ENE - 4 A 11:44
OFICINA DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUZ ARRIBA
MAYORIA E MINORIA
1-045133-027
Resolución No. 57 de 1994

For patents, utility models, industrial designs
trademarks, commercial names, trade emblems
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, de modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me(us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

in/en

ppq.

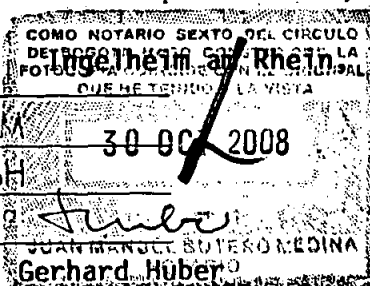
ppq.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

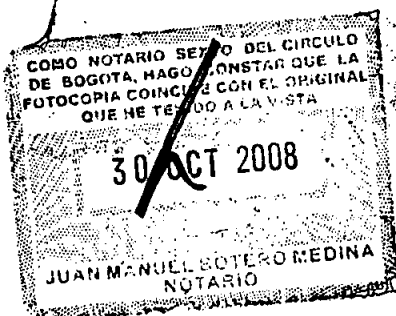


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR. Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

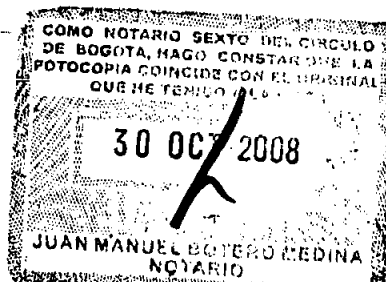
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

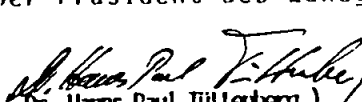


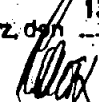
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~scheins~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 500,-)
JVKostO. v. 28.7.1957
BGBl. I S. 881
DM
Mainz, den 13. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hans Paul Tillerberg)


Amtsnotar

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
TRADUCTORA
FERRERO
Resolución No. 599 Ministros

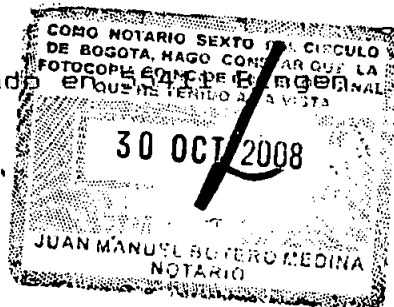
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55127 Mainz,

a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

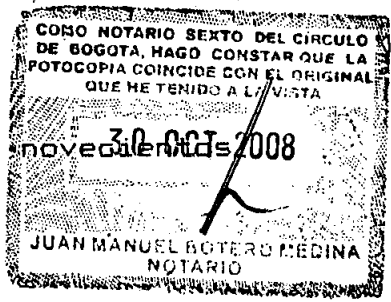
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil noventa y cinco



LUZ ARRIAGA DE HABER
TRADUCIDA EN INTERPRETE LINGÜA
Resolución No. 599 Ministral

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,--)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecede a la del Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996. Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

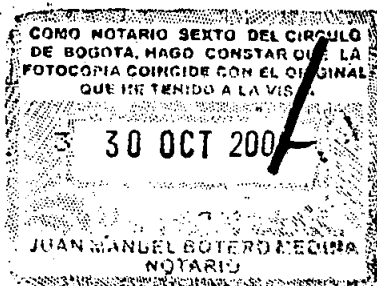
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBEN

TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Ministerio de Justicia



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SNTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996
SNTAFE DE BOGOTA D.C.



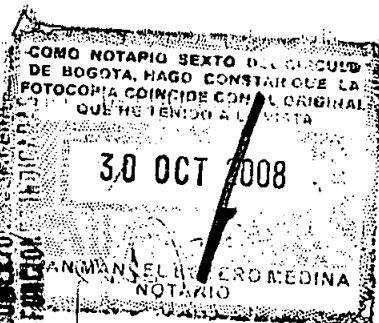
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VERO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SNTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUVA FIDUCIARIA
GOBIERNO DE LAS FUERZAS



TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

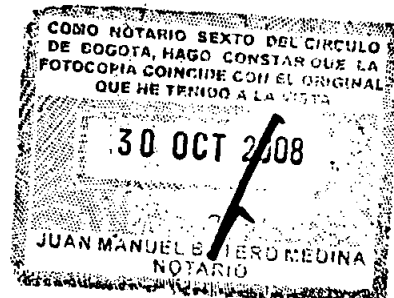
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron)

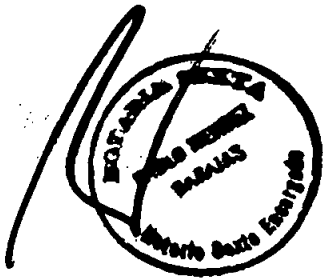
quien(es) exhibió(aron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

Benito Calvo

Emilia Ferrer



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/128749 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 309/10 (2006.01) A61K 31/351 (2006.01)

SAUER, Achim [DE/DE]; Blütenweg 30, 88214 Ravens-
burg-Türkenweiler (DE). THOMAS, Leo [DE/DE];
Hühnerfeldstr. 46, 88400 Biberach (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/054248

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; c/o Boehringer Ingel-
heim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

(22) International Filing Date: 2 May 2007 (02.05.2007)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06113412.8 3 May 2006 (03.05.2006) EP
06124833.2 27 November 2006 (27.11.2006) EP
PCT/EP2007/051411
14 February 2007 (14.02.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am
Rhein (DE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

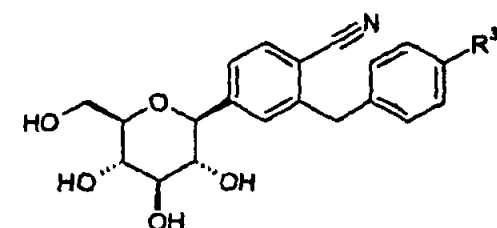
Published:

(75) Inventors/Applicants (for US only): ECKHARDT,
Matthias [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 Biberach
(DE). HIMMELSBACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg
16, 88441 Mittelbiberach (DE). EICKELMANN, Peter
[DE/DE]; Nelkenweg 9, 88441 Mittelbiberach (DE).

— with international search report

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

(54) Title: GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED BENZONITRILE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING SUCH COMPOUNDS, THEIR USE AND PROCESS FOR THEIR MANUFACTURE



(I)

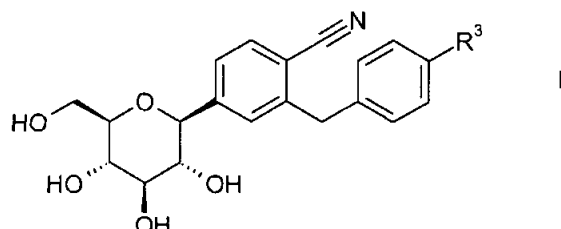
(57) Abstract: Glucopyranosyl- substituted, benzonitrile
derivatives defined according to formula I, including
the tautomers, the stereoisomers thereof, the mixtures
thereof and the salts thereof. The compounds according
to the invention are suitable for the treatment of metabolic
disorders. formula (I), wherein R³ denotes hydrogen,
fluorine, chlorine, bromine, iodine, methyl, ethyl,
propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl,
3-methyl-but-1-yl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl,
cyclohexyl, 1-hydroxy-cyclopropyl, 1-hydroxy-cyclobutyl,

1- hydroxy-cyclopentyl, 1 -hydroxy-cyclohexyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 2-hydroxyl-ethyl, hydrox-
ymethyl, 3-hydroxy-propyl, 2-hydroxy-2- methyl-prop-1-yl, 3-hydroxy-3-methyl-but-1-yl, 1-hydroxy-1 -methyl-ethyl, 2,2,2-
trifluoro-1-hydroxy-1 -methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-i-hydroxy-i-trifluoromethyl-ethyl, 2- methoxy-ethyl, 2-ethoxy-ethyl, hydroxy,
difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2- methyloxy-ethoxy, methylsulfanyl, methylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfinyl,
ethylsulfonyl, trimethylsilyl or cyano,

WO 2007/128749 A1

**Glucopyranosyl-substituted benzonitrile derivatives,
pharmaceutical compositions containing such compounds, their use and process for
their manufacture**

- 5 The present invention relates to glucopyranosyl-substituted benzonitrile derivatives of the general formula I



- 10 wherein the group R^3 is defined hereinafter, including the tautomers, the stereoisomers, the mixtures thereof and the salts thereof. The invention further relates to pharmaceutical compositions containing a compound of formula I according to the invention as well as the use of a compound according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of metabolic disorders. In addition, the invention relates to processes for
- 15 preparing a pharmaceutical composition as well as a compound according to the invention.

In the literature, compounds which have an inhibitory effect on the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT2 are proposed for the treatment of diseases, particularly diabetes.

20

Glucopyranosyl-substituted aromatic groups and the preparation thereof and their possible activity as SGLT2 inhibitors are known from the international application WO 2005/092877 and the publications cited therein.

25 **Aim of the invention**

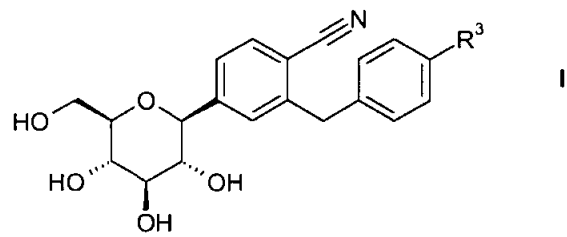
- The aim of the present invention is to find new glucopyranosyl-substituted benzonitrile derivatives, particularly those which are active with regard to the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT, particularly SGLT2. A further aim of the present invention is to discover glucopyranosyl-substituted benzene derivatives which have an enhanced inhibitory effect on
- 30 the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT2 *in vitro* and/or *in vivo* compared with known, structurally similar compounds and/or have better pharmacological or pharmacokinetic properties.

A further aim of the present invention is to provide new pharmaceutical compositions which are suitable for the prevention and/or treatment of metabolic disorders, particularly diabetes.

- 5 Other aims of the present invention will become apparent to the skilled man directly from the foregoing and following remarks.

Object of the invention

In a first aspect the present invention relates to glucopyranosyl-substituted benzonitrile
 10 derivatives of formula I



wherein

- 15 R³ denotes hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, 3-methyl-but-1-yl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 1-hydroxy-cyclopropyl, 1-hydroxy-cyclobutyl, 1-hydroxy-cyclopentyl, 1-hydroxy-cyclohexyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 2-hydroxyl-ethyl, hydroxymethyl, 3-hydroxy-propyl, 2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, 3-hydroxy-3-methyl-but-1-yl, 1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl, 2-methoxy-ethyl, 2-ethoxy-ethyl, hydroxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-methoxy-ethoxy, methylsulfanyl, methylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfinyl, ethylsulfonyl, trimethylsilyl or cyano,

- 25 or a derivative thereof wherein one or more hydroxyl groups of the β-D-glucopyranosyl group are acylated with groups selected from (C₁₋₁₈-alkyl)carbonyl, (C₁₋₁₈-alkyl)oxycarbonyl, phenylcarbonyl and phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl;

- 30 including tautomers, stereoisomers thereof or mixtures thereof; and physiologically acceptable salts thereof.

The compounds according to the invention and the physiologically acceptable salts thereof have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT, particularly SGLT2. Moreover compounds according to the invention may have an inhibitory effect on the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT1. Compared with a possible inhibitory effect on SGLT1 the compounds according to the invention preferably inhibit SGLT2 selectively.

The present invention also relates to the physiologically acceptable salts of the compounds according to the invention with inorganic or organic acids.

This invention also relates to pharmaceutical compositions, containing at least one compound according to the invention or a physiologically acceptable salt according to the invention, optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

This invention also relates to the use of at least one compound according to the invention or a physiologically acceptable salt thereof for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the treatment or prevention of diseases or conditions which can be influenced by inhibiting the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT, particularly SGLT2.

This invention also relates to the use of at least one compound according to the invention or a physiologically acceptable salt thereof for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the treatment of one or more metabolic disorders.

In a further aspect the present invention relates to the use of at least one compound according to the invention or one of the physiologically acceptable salts thereof for preparing a pharmaceutical composition for preventing the degeneration of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells.

In a further aspect the present invention relates to a use of at least one compound according to the invention or one of the physiologically acceptable salts thereof for preparing a pharmaceutical composition for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof.

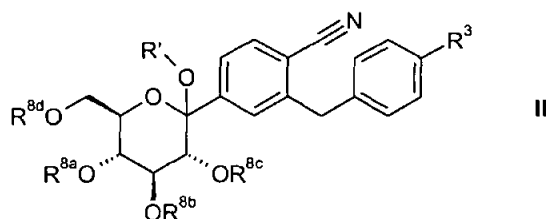
This invention also relates to the use of at least one compound according to the invention or a physiologically acceptable salt thereof for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT, particularly SGLT2.

The invention further relates to a process for preparing a pharmaceutical composition according to the invention, characterised in that a compound according to the invention or one of the physiologically acceptable salts thereof is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

The present invention also relates to a process for preparing the compounds of general formula I according to the invention, characterised in that

- a) in order to prepare compounds of general formula I which are defined as hereinbefore and hereinafter,

a compound of general formula II



wherein

- R' denotes H, C_{1-4} -alkyl, $(C_{1-18}$ -alkyl)carbonyl, $(C_{1-18}$ -alkyl)oxycarbonyl, arylcarbonyl and aryl- $(C_{1-3}$ -alkyl)-carbonyl, wherein the alkyl or aryl groups may be mono- or polysubstituted by halogen;

- R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} independently of one another denote hydrogen or an allyl group, a benzyl group, a $(C_{1-4}$ -alkyl)carbonyl, $(C_{1-4}$ -alkyl)oxycarbonyl, arylcarbonyl, aryl- $(C_{1-3}$ -alkyl)-carbonyl and aryl- $(C_{1-3}$ -alkyl)-oxycarbonyl or a $R^aR^bR^cSi$ group or a ketal or acetal group, particularly an alkylidene or arylalkylidene ketal or acetal group, while in each case two adjacent groups R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} may form a cyclic ketal or acetal group or a 1,2-di(C_{1-3} -alkoxy)-1,2-di(C_{1-3} -alkyl)-ethylene bridge, while the above-mentioned ethylene bridge forms, together with two oxygen atoms and the two associated carbon atoms of the pyranose ring, a substituted dioxane ring, particularly a 2,3-dimethyl-2,3-di(C_{1-3} -alkoxy)-1,4-dioxane ring, and while alkyl, allyl, aryl and/or benzyl groups may be mono- or polysubstituted by halogen or

C₁₋₃-alkoxy, and while benzyl groups may also be substituted by a di-(C₁₋₃-alkyl)amino group; and

5 R^a, R^b, R^c independently of one another denote C₁₋₄-alkyl, aryl or aryl-C₁₋₃-alkyl, wherein the aryl or alkyl groups may be mono- or polysubstituted by halogen;

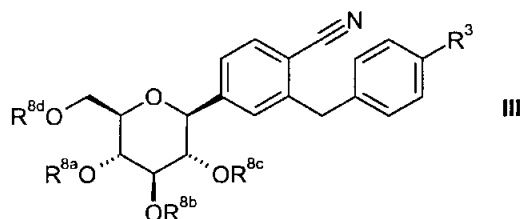
while by the aryl groups mentioned in the definition of the above groups are meant phenyl or naphthyl groups, preferably phenyl groups;

10 and wherein the group R³ is defined as hereinbefore and hereinafter;

is reacted with a reducing agent in the presence of a Lewis or Brønsted acid, while any protective groups present are cleaved simultaneously or subsequently; or

15 b) in order to prepare compounds of general formula I,

a compound of general formula III



20

wherein R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} and R³ are defined as hereinbefore and hereinafter, with the proviso that at least one substituent selected from R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} is not hydrogen;

the protective groups R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} not being hydrogen are cleaved; and

25

if desired a compound of general formula I thus obtained is converted by acylation into a corresponding acyl compound of general formula I, and/or

if necessary any protective group used in the reactions described above is cleaved and/or

30

if desired a compound of general formula I thus obtained is resolved into its stereoisomers and/or

183

if desired a compound of general formula I thus obtained is converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof.

A further aspect of the present invention relates to novel intermediates as described in the reaction schemes and in the experimental part hereinafter.

Detailed Description of the invention

The aspects according to the present invention, in particular the compounds, pharmaceutical compositions and uses thereof, refer to glucopyranosyl-substituted benzonitrile derivatives of general formula I as defined hereinbefore and hereinafter, or derivatives thereof, including tautomers, stereoisomers or mixtures thereof, and physiologically acceptable salts thereof.

In the following alternative preferred embodiments of the present invention are described:

According to a first embodiment of the present invention R^3 denotes hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, 3-methyl-but-1-yl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 2-hydroxyl-ethyl, hydroxymethyl, 3-hydroxy-propyl, 2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, 3-hydroxy-3-methyl-but-1-yl, 1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl, 2-methoxy-ethyl, 2-ethoxy-ethyl, hydroxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-methoxy-ethoxy, methylsulfanyl, methylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfinyl, ethylsulfonyl, trimethylsilyl or cyano.

According to a second embodiment of the present invention R^3 denotes hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, hydroxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-methoxy-ethoxy, methylsulfanyl, methylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfinyl, ethylsulfonyl, trimethylsilyl or cyano.

According to a third embodiment of the present invention R^3 denotes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, 3-methyl-but-1-yl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 2-hydroxyl-ethyl, hydroxymethyl, 3-hydroxy-propyl, 2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, 3-hydroxy-3-methyl-but-1-yl, 1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl, 2-methoxy-ethyl or 2-ethoxy-ethyl.

According to a fourth embodiment of the present invention R^3 denotes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, 3-methyl-but-1-yl, difluoromethyl, trifluoromethyl or pentafluoroethyl.

5

According to a fifth embodiment of the present invention R^3 denotes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

According to a sixth embodiment of the present invention R^3 denotes 1-hydroxy-cyclopropyl, 1-hydroxy-cyclobutyl, 1-hydroxy-cyclopentyl or 1-hydroxy-cyclohexyl.

10

According to a seventh embodiment of the present invention R^3 denotes 2-hydroxyl-ethyl, hydroxymethyl, 3-hydroxy-propyl, 2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, 3-hydroxy-3-methyl-but-1-yl, 1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl, 2-methoxy-ethyl or 2-ethoxy-ethyl.

15

According to an eighth embodiment of the present invention R^3 denotes 2-hydroxyl-ethyl, hydroxymethyl, 3-hydroxy-propyl or 1-hydroxy-1-methyl-ethyl.

According to a ninth embodiment of the present invention R^3 denotes hydroxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy or cyano.

20

According to a tenth embodiment of the present invention R^3 denotes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, difluoromethyl, trifluoromethyl or pentafluoroethyl.

25

Preferably all hydroxyl groups of the β -D-glucopyranosyl group are unsubstituted or only the hydroxyl group O-6 of the β -D-glucopyranosyl group is substituted as defined. Preferred substituents are selected from among $(C_{1-8}\text{-alkyl})\text{carbonyl}$, $(C_{1-8}\text{-alkyl})\text{oxycarbonyl}$ and phenylcarbonyl. Even more preferred substituents are selected from among acetyl, methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl, in particular acetyl and ethoxycarbonyl.

30

The nomenclature in structural formulas used above and hereinafter, in which a bond of a substituent of a cyclic group, as e.g. a phenyl ring, is shown towards the centre of the cyclic group, denotes, unless otherwise stated, that this substituent may be bound to any free position of the cyclic group bearing an H atom.

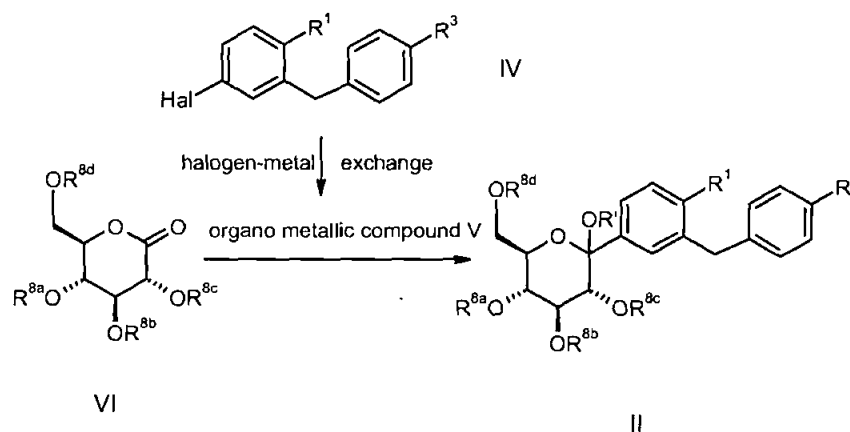
35

The compounds according to the invention may be obtained using methods of synthesis known in principle. Preferably the compounds are obtained by the following methods according to the invention which are described in more detail hereinafter.

- 5 The glucose derivatives of formula II according to the invention may be synthesised from D-gluconolactone or a derivative thereof by adding the desired benzylbenzene compound in the form of an organometallic compound (Scheme 1).

Scheme 1: Addition of an Organometal Compound to a Gluconolactone

10



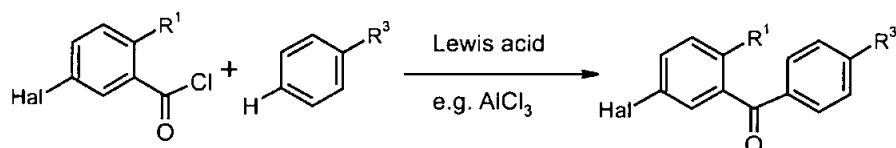
- The reaction according to Scheme 1 is preferably carried out starting from a halogenated benzylbenzene compound of general formula IV, wherein Hal denotes chlorine, bromine, or iodine. R¹ in Scheme 1 denotes cyano or a group that may be subsequently converted to a cyano group such as chlorine, bromine, carboxy, carboxylic ester, carboxamide or a derivative thereof, a boron or silyl group, a protected or masked aldehyde function such as e.g. acetal or thiazole, or a protected or masked amino functionality such as e.g. nitro. The Grignard or lithium reagent of benzylbenzene (V) may be prepared from the corresponding chlorinated, brominated or iodinated benzylbenzene IV either via a so-called halogen-metal exchange reaction or by inserting the metal into the carbon-halogen bond. The halogen-metal exchange to synthesize the corresponding lithium compound V may be carried out for example with an organolithium compound such as e.g. n-, sec- or tert-butyllithium. The analogous magnesium compound may also be generated by a halogen-metal exchange with a suitable Grignard reagent such as e.g. isopropyl- or sec-butylmagnesium bromide or chloride or diisopropyl- or di-sec-butylmagnesium without or in the presence of an additional salt such as e.g. lithium chloride that may accelerate the metalation process; the specific transmetalating organomagnesium compound may also be generated in-situ from suitable

precursors (see e.g. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3396-3399 and *Angew. Chem.* **2006**, 118, 165-169 and references quoted therein). In addition, ate complexes of organomagnesium compounds resulting from combining e.g. butylmagnesium chloride or bromide or isopropylmagnesium chloride or bromide and butyllithium, may be employed as well (see e.g. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2594-2596 and *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4841-4844 and references quoted therein). The halogen-metal exchange reactions are preferably carried out between 40 °C and -100 °C, particularly preferably between 10 °C and -80 °C, in an inert solvent or mixtures thereof, such as for example diethylether, dioxane, tetrahydrofuran, toluene, hexane, dimethylsulfoxide, dichloromethane or mixtures thereof. The magnesium or lithium derivatized compounds thus obtained may optionally be transmetalated with metal salts such as e.g. cerium trichloride, zinc chloride or bromide, indium chloride or bromide, to form alternative organometal compounds (V) suitable for addition. Alternatively, the organometal compound V may also be prepared by inserting a metal into the carbon-halogen bond of the haloaromatic compound IV. Lithium or magnesium are suitable elemental metals for this transformation. The insertion can be achieved in solvents such as e.g. diethylether, dioxane, tetrahydrofuran, toluene, hexane, dimethylsulfoxide and mixtures thereof at temperatures ranging from -80 to 100 °C, preferably at -70 to 40 °C. In cases in which no spontaneous reaction takes place prior activation of the metal might be necessary such as e.g. treatment with 1,2-dibromoethane, iodine, trimethylsilylchloride, acetic acid, hydrochloric acid and/or sonication. The addition of the organometal compound V to gluconolactone or derivatives thereof (VI) is preferably carried out at temperatures between 40 °C and -100 °C, particularly preferably at 0 to -80 °C, in an inert solvent or mixtures thereof, to obtain the compound of formula II. All foregoing reactions may be performed in air though execution under inert gas atmosphere such as argon and nitrogen is preferred. The metalation and/or coupling reaction may also be carried out in microreactors and/or micromixers which enable high exchange rates; for example analogously to the processes described in WO 2004/076470. Suitable solvents for the addition of the metalated phenyl group V to the appropriately protected gluconolactone VI are e.g. diethylether, dimethoxyethane, benzene, toluene, methylene chloride, hexane, tetrahydrofuran, dioxane, *N*-methylpyrrolidone and mixtures thereof. The addition reactions may be carried out without any further adjuvants or in the case of sluggishly reacting coupling partners in the presence of a promoter such as e.g. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ or Me_3SiCl (see M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994). Preferred definitions of the substituents R^8 in Scheme 1 are benzyl, substituted benzyl, allyl, trialkylsilyl, particularly preferably trimethylsilyl, triisopropylsilyl, allyl, 4-methoxybenzyl and benzyl. If two adjacent substituents R^8 are linked together, these two substituents are preferably part of a benzylideneacetal, 4-methoxybenzylideneacetal, isopropylketal or constitute a dioxane with

2,3-dimethoxy-butylene which is linked via the 2 and 3 positions of the butane with the adjacent oxygen atoms of the pyranose. The group R' preferably denotes hydrogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkylcarbonyl or C₁₋₄-alkyloxycarbonyl, particularly preferably hydrogen, methyl or ethyl. The group R' is introduced after the addition of the organometallic compound V or a derivative thereof to the gluconolactone VI. If R' equals hydrogen or C₁₋₄-alkyl the reaction solution is treated with an alcohol such as e.g. methanol or ethanol or water in the presence of an acid such as e.g. acetic acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, or hydrochloric acid. R' may also be attached after preparation of the hydrogen compound II by reacting the anomeric hydroxyl group with a suitable electrophile such as e.g. methyl iodide, dimethyl sulfate, ethyl iodide, diethyl sulfate, acetyl chloride, or acetic anhydride in the presence of a base such as e.g. triethylamine, ethyldiisopropylamine, sodium or potassium or cesium carbonate, sodium or potassium or cesium hydroxide. The hydroxyl group can also be deprotonated prior to the addition of the electrophile with e.g. sodium hydride. During installing R' the protective groups R⁸ may be cleaved if labile under the reaction conditions employed resulting in the corresponding protonated compound, i.e. compound II in which R⁸ equals H.

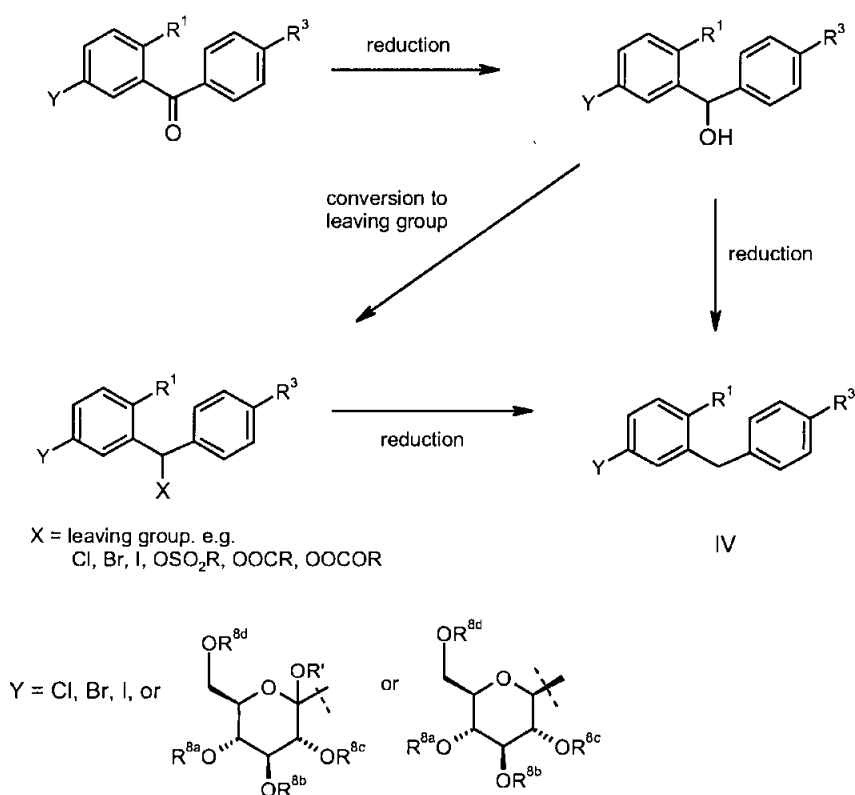
The synthesis of haloaromatic compound of formula IV may be carried out using standard transformations in organic chemistry or at least methods known from the specialist literature in organic synthesis (see inter alia J. March, *Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1992 and literature cited therein). More specifically, the use of transition metals and organo metal compounds for the synthesis of aromatic compounds has been detailed in different monographs (see e.g. L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruijsse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998; M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994; P.J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997 and references quoted therein). The synthesis strategies described in the following provide a demonstration of this, by way of example. In addition, the aglycon part may also be assembled with the pyranose moiety already present using the same synthetic approaches.

Scheme 2: Synthesis of the Diarylketone Fragment



- 5 Scheme 2 shows the preparation of a precursor compound that may serve for the synthesis of the haloaromatic compound of formula IV starting from a benzoylchloride and a second aromatic group applying Friedel-Crafts acylation conditions or variations thereof. R¹ in Scheme 2 denotes cyano or a group that may be subsequently converted to a cyano group such as chlorine, bromine, carboxy, carboxylic ester, carboxamide or a derivative thereof, a
- 10 protected or masked aldehyde function such as e.g. thioacetal or thiazole, or a protected or masked amino functionality such as e.g. nitro. This classic reaction has a wide substrate scope and is commonly carried out in the presence of a catalyst which is used in catalytic or stoichiometric amounts, such as e.g. AlCl₃, FeCl₃, iodine, iron, ZnCl₂, sulphuric acid, or trifluoromethanesulphonic acid. Instead of the benzoyl chloride the corresponding carboxylic
- 15 acid, anhydride, ester or benzonitrile may be used as well. The reactions are preferentially carried out in chlorinated hydrocarbons such as e.g. dichloromethane and 1,2-dichloroethane at temperatures from -30 to 120°C, preferably at 30 to 100°C. However, solvent-free reactions or reactions in a microwave oven are also possible.

Scheme 3: Reduction of Diarylketones and Diarylmethanols to Diarylmethanes



- In Scheme 3 the substituent R denotes C₁₋₃-alkyl or aryl and R¹ cyano or a group that may be subsequently converted to a cyano group such as chlorine, bromine, carboxy, carboxylic ester, carboxamide or a derivative thereof, a boron or silyl group, a protected or masked aldehyde function such as e.g. acetal or thiazole, or a protected or masked amino function such as e.g. nitro. Starting from the diarylketone or diarylmethanol the diarylmethane is accessible in one or two reaction steps. The diarylketone may be reduced to the diarylmethane in two steps via the corresponding diphenylmethanol or in one step. In the two-step variant the ketone is reduced with a reducing agent such as for example a metal hydride such as e.g. NaBH₄, LiAlH₄ or iBu₂AlH to form the alcohol. The resulting alcohol can be converted in the presence of a Lewis acid such as for example BF₃·OEt₂, InCl₃ or AlCl₃ or Brønsted acid such as for example hydrochloric acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, or acetic acid with a reducing agent such as e.g. Et₃SiH, NaBH₄, or Ph₂SiClH to the desired diphenylmethane. The one-step process starting from the ketone to obtain the diphenylmethane may be carried out e.g. with a silane such as e.g. Et₃SiH, a borohydride such as e.g. NaBH₄ or an aluminum hydride such as LiAlH₄ in the presence of a Lewis or Brønsted acid such as for example BF₃·OEt₂, tris(pentafluorophenyl)borane, trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, aluminum chloride or InCl₃. The reactions are preferably carried out

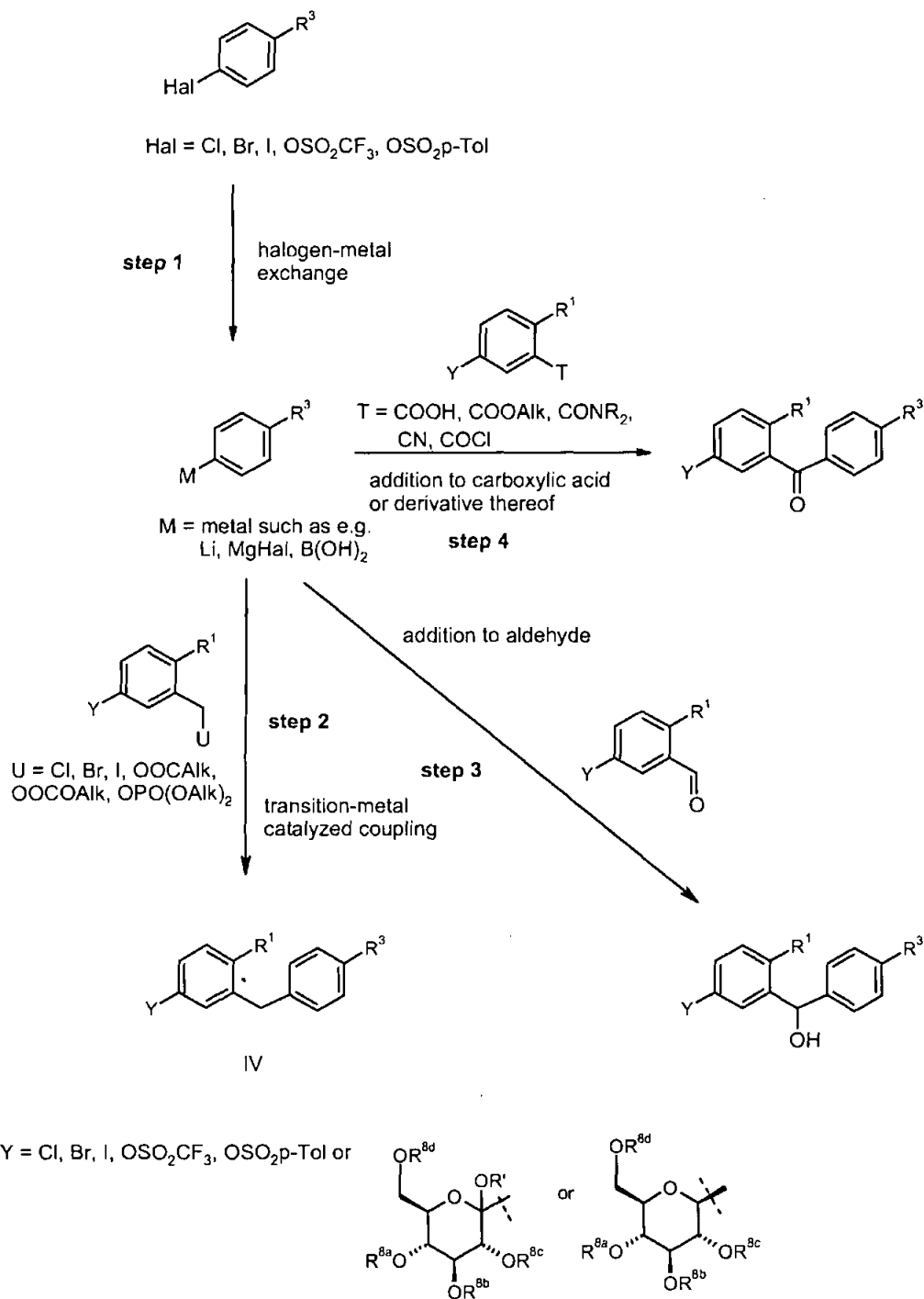
in solvents such as e.g. halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, toluene, acetonitrile, or mixtures thereof at temperatures of -30 to 150°C, preferably at 20 to 100°C. Reductions with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst such as e.g. Pd on charcoal are another possible method of synthesis. Reductions according to Wolff-Kishner or

5 variants thereof are also possible. The ketone is firstly converted with hydrazine or a derivative thereof, such as e.g. 1,2-bis(tert-butyldimethylsilyl)hydrazine, into the hydrazone which breaks down under strongly basic reaction conditions and heating to form the diphenylmethane and nitrogen. The reaction may be carried out in one reaction step or after

10 isolation of the hydrazone or a derivative thereof in two separate reaction steps. Suitable bases include e.g. KOH, NaOH or KOtBu in solvents such as e.g. ethyleneglycol, toluene, DMSO, 2-(2-butoxyethoxy)ethanol or tert-butanol; solvent-free reactions are also possible. The reactions may be carried out at temperatures between 20 to 250°C, preferably between 80 to 200°C. An alternative to the basic conditions of the Wolff-Kishner reduction is the

15 Clemmensen reduction which takes place under acidic conditions, which may also be used here. The alcohol function in diarylmethanol may also first be transformed into a better leaving group such as e.g. chloride, bromide, iodide, acetate, carbonate, phosphate, or sulfate; the subsequent reduction step to form the diarylmethane is widely described in the organic chemistry literature.

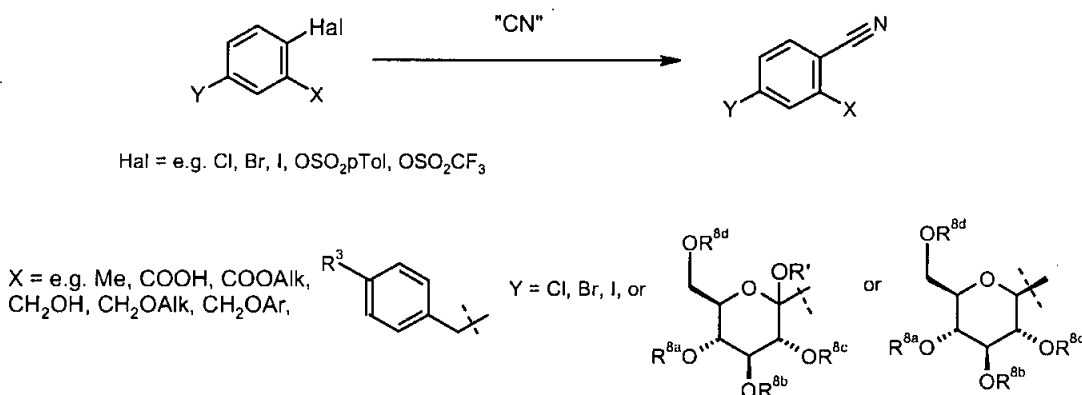
Scheme 4: Synthesis of Diarylmethane Unit and Possible Precursor Compounds thereof



In Scheme 4 R¹ denotes cyano or a group that may be subsequently converted to a cyano group such as chlorine, bromine, carboxy, carboxylic ester, carboxamide or a derivative thereof, a boron or silyl group, a protected or masked aldehyde function such as e.g. acetal or thiazole, or a protected or masked amino function such as e.g. nitro. The term "Alk" denotes C₁₋₄-alkyl and each substituent R is independently selected from each other from the

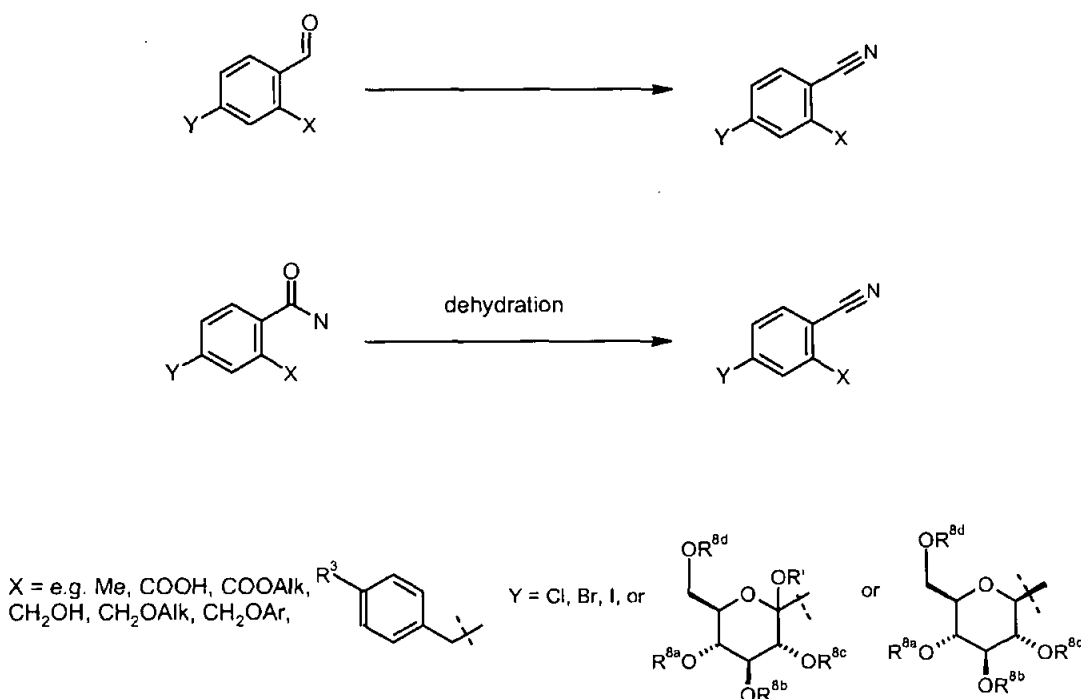
group consisting of H, C₁₋₃-alkyl and C₁₋₃-alkoxy. Scheme 4 delineates the synthesis of diarylmethanes and possible precursor compounds thereof starting from a metalated phenyl group. Lithium or magnesium substituted aromatic compounds may be synthesized from chlorinated, brominated, or iodinated aromatics by a halogen-metal exchange reaction with e.g. butyllithium, isopropylmagnesium halogenide, or diisopropylmagnesium or by insertion of the elemental metal into the halogen-carbon bond. The corresponding boron substituted compound such as e.g. boronic acid, boronic acid ester, or dialkylarylborane, is accessible from these metalated phenyl groups by reaction with a boron electrophile such as e.g. boronic acid ester or a derivative thereof. In addition, the borylated aromatic compound may also be prepared from the corresponding halogenated or pseudohalogenated precursor and a diboron or borane compound through a transition metal, e.g. palladium, catalyzed reaction (see e.g. *Tetrahedron Lett.* **2003**, p. 4895-4898 and references quoted therein). The lithium or magnesium substituted phenyl compounds add to benzaldehydes (step 3) and benzoic acids or derivatives thereof (step 4) such as benzoic acid esters, benzamides such as e.g. of the Weinreb type, benzonitriles, or benzoyl chlorides. These reactions may principally be conducted without an additional transition metal catalyst or transmetalation to another metal such as e.g. cerium, indium or zinc; sometimes the use of one of the latter alternatives is advantageous. Aryl boronic acids can be added to benzaldehydes by means of a rhodium catalyst furnishing the respective diarylmethanol (see e.g. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, p. 343-350 and references quoted therein). Moreover, arylboronic acids, esters thereof, dialkylarylboranes, or aryltrifluoroborates may be coupled with benzoyl chlorides mediated by a transition metal such as e.g. palladium, a complex or a salt thereof delivering diarylketones. Metalated phenyl groups can be reacted with benzyl electrophiles such as benzyl chlorides, bromides, or iodides affording diarylmethanes. Lithium or magnesium derivatized phenyl compounds are reacted favorably but not always necessarily in the presence of a transition metal such as e.g. copper, iron, or palladium (see e.g. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2871-2874 and references quoted therein). Transmetalation from lithium or magnesium to e.g. boron, tin, silicon, or zinc furnishes e.g. the corresponding aromatic boronic acids, stannanes, silanes or zinc compounds, respectively, that may undergo coupling with benzyl electrophiles, e.g. benzyl halogenides, carbonates, phosphates, sulfonates, or carboxylic esters. The reaction is conducted in the presence of a transition metal, e.g. palladium, nickel, rhodium, copper, or iron (see e.g. *Tetrahedron Lett.* **2004**, p. 8225-8228 and *Org. Lett.* **2005**, p. 4875-4878 and references cited therein).

Scheme 5: Introduction of the Cyano Moiety



- 5 Scheme 5 displays possible pathways to attach the cyano residue to the central phenyl group at various stages of the synthesis of the target molecules. The cyano group may be introduced via a transition metal mediated coupling reaction of an appropriate cyano source such as e.g. sodium, potassium, zinc or copper cyanide with a halogenated or pseudohalogenated phenyl group. Suitable catalysts may be derived from transition metals
- 10 such as e.g. palladium, rhodium, nickel, iron or copper that may be used in elemental form such as e.g. palladium on carbon, as salts such as e.g. palladium chloride, bromide or acetate or complexes with e.g. phosphines such as e.g. triphenylphosphine, tri-tert-butylphosphine or dppe or alkenes such as e.g. dibenzylideneacetone. The active catalyst may be generated in situ or prior to the addition to the reaction mixture. Additives such as
- 15 e.g. zinc as element or salt may be advantageous (see *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1849-1853 and *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1815-1818 and references quoted therein). Reacting the corresponding zinc, magnesium or lithium compound, accessible from the chlorinated, brominated or iodinated compound via a halogen metal exchange reaction or by insertion of the respective metal into the halogen bond, with a cyano electrophile such as e.g. p-
- 20 tolylsulfonyl cyanide, cyanogen bromide or 2-pyridyl cyanate is another viable approach to install the cyano functionality (see e.g. *Synth. Commun.* **1996**, 3709-3714 and references quoted therein).

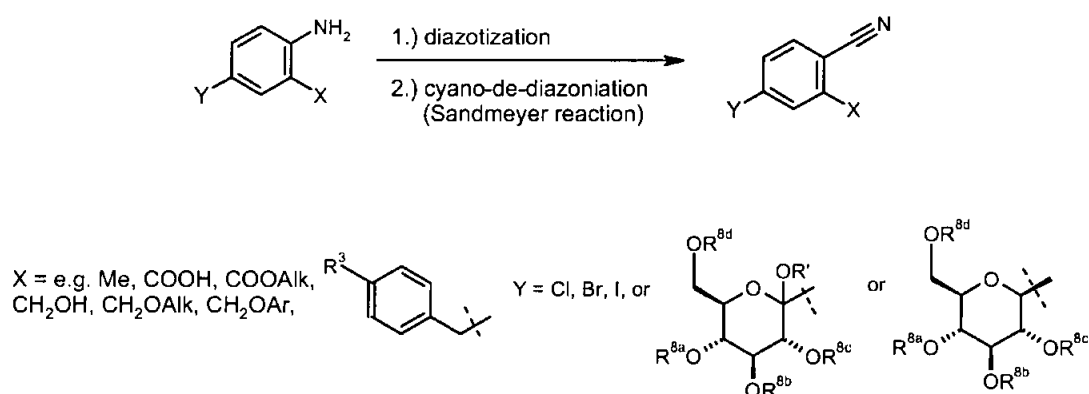
Scheme 6: Introduction of the cyano residue from aldehyde or carboxylic acid derivative



An alternative introduction of the cyano group is the synthesis starting from aldehyde or carboxamide (Scheme 6). The aldehydic function itself can be introduced as such, protected, or masked. Popular protective groups for the aldehyde function are acetals, but other protective groups may be used as well (see T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999). Suitable masks for the aldehyde function are e.g. olefins and thiazoles. The aldehyde may be converted to the cyano function using e.g. hydroxylamine in combination with e.g. formic acid, concentrated hydrochloric acid, polyphosphoric acid or pyridine-toluene. The intermediate oxime formed under these reaction conditions may be isolated before dehydration to deliver the final product. Alternative hydroxylamine reagents such as e.g. bistrifluoroacetylhydroxylamine and NH_2OSO_3 may be used as well and afford the nitrile without additional reagents. Further reagents applicable are e.g. $\text{NH}_4\text{PO}_4\text{H}_2$ and nitropropane in acetic acid, trimethylsilyl azide or S,S-dimethylsulfurdiimide.

Carboxamides may be suitable nitrile precursors, too. The conversion may be carried out with dehydrating agents such as e.g. trifluoroacetic acid anhydride, phosphorous pentoxide, POCl_3 , CCl_4 -phosphine combination, Cl_3COCl -amine combination, Burgess reagent, Vilsmeier reagent, SOCl_2 , or cyanuric chloride. Starting from the corresponding monoalkylated carboxamide, carboxylic acid, ester or carboxylic chloride the formation of the nitrile is also doable in one pot without the isolation of any intermediate.

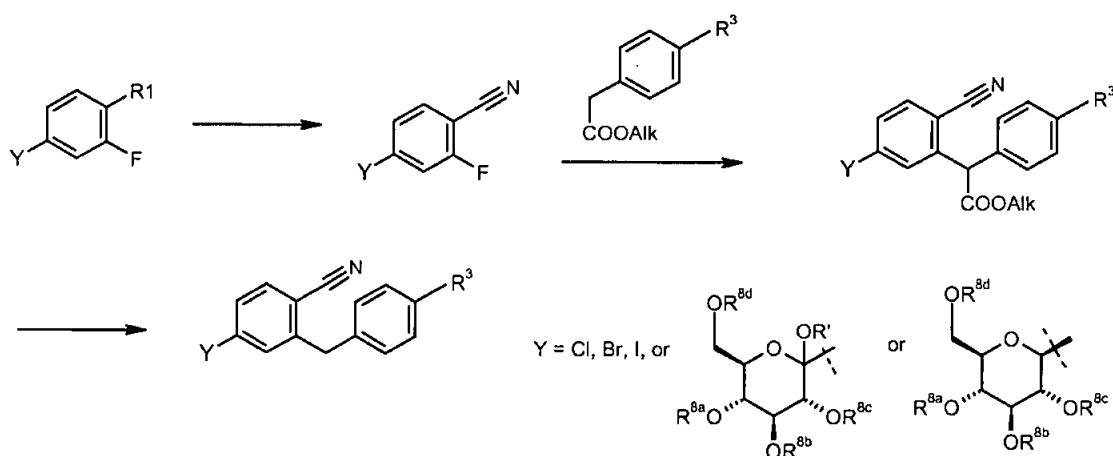
Scheme 7: Introduction of the cyano residue from aniline precursor



- 5 A well established approach to introduce the nitrile function is the so-called Sandmeyer reaction with copper cyanide and the corresponding diazonium compound accessible via diazotization of the respective aniline derivative. The synthesis of diazonium compounds and their subsequent cyano-de-diazonation has extensively been documented in the organic chemistry literature.

10

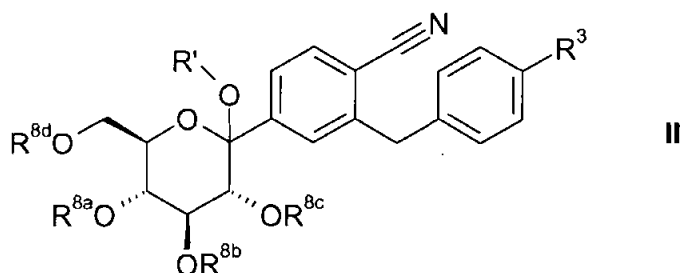
Scheme 8: Alternative Synthesis of Diarylmethane Unit



- 15 An alternative approach for the construction of the Diarylmethane Unit is shown in Scheme 8. It makes use of an ortho fluoro substituted benzonitrile which is either commercially available or can be obtained by methods mentioned before. The ortho fluoro substituted benzonitrile is reacted with an alkyl phenylacetate substituted by R^3 under basic conditions (see e.g. J. Org. Chem. 55, 1990, 4817-4821; J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466) followed by ester
- 20 cleavage and decarboxylation (see e.g. J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466; Org.

Prep. Proced. Int. 37, 2005, 550-555) or direct de-alkoxycarbonylation (see e.g. J. Med. Chem. 46, 2003, 5249-5257; Angew. Chem. Int. Ed. 47, 2004, 6493-6496).

- 5 In order to prepare compounds of general formula I, in process a) according to the invention, a compound of general formula II



- 10 wherein R' and R³ are as hereinbefore defined and

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} are as hereinbefore defined and independently of one another represent for example acetyl, pivaloyl, benzoyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, allyl, trialkylsilyl, benzyl or substituted benzyl or in each case two adjacent groups R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} form a
 15 benzylideneacetal or isopropylideneketal or a 2,3-dimethoxy-butylene group which is linked via position 2 and 3 of the butylene group to the oxygen atoms of the pyranose ring and forms with them a substituted dioxane,

- which may be obtained as hereinbefore described, is reacted with a reducing agent in the
 20 presence of a Lewis or Brønsted acid.

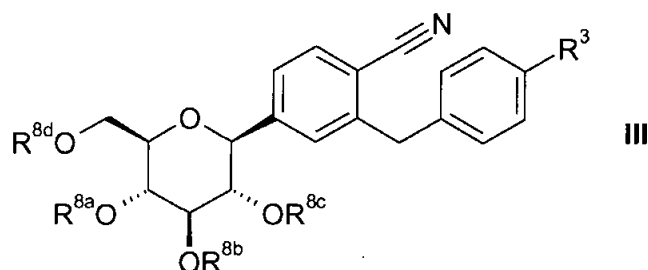
Suitable reducing agents for the reaction include for example silanes, such as triethyl-, tripropyl-, triisopropyl- or diphenylsilane, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, zinc borohydride, boranes, lithium aluminium hydride, diisobutylaluminium hydride or samarium
 25 iodide. The reductions are carried out without or in the presence of a suitable Brønsted acid, such as e.g. hydrochloric acid, toluenesulphonic acid, trifluoroacetic acid or acetic acid, or Lewis acid, such as e.g. boron trifluoride etherate, trimethylsilyltriflate, titanium tetrachloride, tin tetrachloride, scandium triflate or zinc iodide. Depending on the reducing agent and the acid the reaction may be carried out in a solvent, such as for example methylene chloride,
 30 chloroform, acetonitrile, toluene, hexane, diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, ethanol, water or mixtures thereof at temperatures between -60°C and 120°C. One particularly

suitable combination of reagents consists for example of triethylsilane and boron trifluoride etherate, which is conveniently used in acetonitrile or dichloromethane at temperatures of -60°C and 60°C. Moreover, hydrogen may be used in the presence of a transition metal catalyst, such as e.g. palladium on charcoal or Raney nickel, in solvents such as

5 tetrahydrofuran, ethyl acetate, methanol, ethanol, water or acetic acid, for the transformation described.

Alternatively, in order to prepare compounds of general formula I according to process b) according to the invention, in a compound of general formula III

10



wherein R³ is as hereinbefore defined and

R^{8a} to R^{8d} denote one of the protective groups defined hereinbefore, such as e.g. an acyl,

15 arylmethyl, allyl, acetal, ketal or silyl group, and which may be obtained for example by reduction from the compound of formula II as hereinbefore described, the protective groups are cleaved.

It is understood that one or several of the groups R^{8a} to R^{8d} may be changed during the
20 aforementioned synthetic processes.

Any acyl protecting group used is cleaved for example hydrolytically in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in
25 the presence of an alkali metal base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide or aprotically, e.g. in the presence of iodotrimethylsilane, at temperatures between 0 and 120°C, preferably at temperatures between 10 and 100°C. A trifluoroacetyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as hydrochloric acid, optionally in the presence of a solvent such as acetic acid at temperatures between 50 and
30 120°C or by treating with sodium hydroxide solution optionally in the presence of a solvent such as tetrahydrofuran or methanol at temperatures between 0 and 50°C.

Any acetal or ketal protecting group used is cleaved for example hydrolytically in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or aprotically, e.g. in the presence of iodotrimethylsilane, at temperatures between 0 and 120°C, preferably at temperatures between 10 and 100°C.

A trimethylsilyl group is cleaved for example in water, an aqueous solvent mixture or a lower alcohol such as methanol or ethanol in the presence of a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium carbonate or sodium methoxide.

In aqueous or alcoholic solvents, acids such as e.g. hydrochloric acid, trifluoroacetic acid or acetic acid are also suitable. For cleaving in organic solvents, such as for example diethyl ether, tetrahydrofuran or dichloromethane, it is also suitable to use fluoride reagents, such as e.g. tetrabutylammonium fluoride.

A benzyl, methoxybenzyl or benzyloxycarbonyl group is advantageously cleaved hydrogenolytically, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a suitable solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 100°C, but preferably at ambient temperatures between 20 and 60°C, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar. A 2,4-dimethoxybenzyl group, however, is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

A tert.butyl or tert.butyloxycarbonyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid or by treating with iodotrimethylsilane optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxane, methanol or diethylether.

In the reactions described hereinbefore, any reactive groups present such as ethynyl, hydroxy, amino, alkylamino or imino groups may be protected during the reaction by conventional protecting groups which are cleaved again after the reaction.

For example, a protecting group for an ethynyl group may be the trimethylsilyl or triisopropyl group. The 2-hydroxisoprop-2-yl group may also be used as a protective group.

For example, a protecting group for a hydroxy group may be a trimethylsilyl, acetyl, trityl, benzyl or tetrahydropyranyl group.

Protecting groups for an amino, alkylamino or imino group may be, for example, a formyl, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, methoxybenzyl or 2,4-dimethoxybenzyl group.

- 5 Moreover, the compounds of general formula I obtained may be resolved into their enantiomers and/or diastereomers, as mentioned hereinbefore. Thus, for example, *cis/trans* mixtures may be resolved into their *cis* and *trans* isomers, and compounds with at least one optically active carbon atom may be separated into their enantiomers.
- 10 Thus, for example, the *cis/trans* mixtures may be resolved by chromatography into the *cis* and *trans* isomers thereof, the compounds of general formula I obtained which occur as racemates may be separated by methods known *per se* (cf. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) into their optical antipodes and compounds of general formula I with at least 2 asymmetric carbon atoms may be resolved
- 15 into their diastereomers on the basis of their physical-chemical differences using methods known *per se*, e.g. by chromatography and/or fractional crystallisation, and, if these compounds are obtained in racemic form, they may subsequently be resolved into the enantiomers as mentioned above.
- 20 The enantiomers are preferably separated by column separation on chiral phases or by recrystallisation from an optically active solvent or by reacting with an optically active substance which forms salts or derivatives such as e.g. esters or amides with the racemic compound, particularly acids and the activated derivatives or alcohols thereof, and separating the diastereomeric mixture of salts or derivatives thus obtained, e.g. on the basis
- 25 of their differences in solubility, whilst the free antipodes may be released from the pure diastereomeric salts or derivatives by the action of suitable agents. Optically active acids in common use are e.g. the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-o-tolyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid, glutamic acid, aspartic acid or quinic acid. An optically active alcohol may be for example (+) or (-)-menthol and an
- 30 optically active acyl group in amides, for example, may be a (+)- or (-)-menthyloxycarbonyl.

- Furthermore, the compounds of formula I may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this purpose include for example hydrochloric acid,
- 35 hydrobromic acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid.

Moreover, the compounds obtained may be converted into mixtures, for example 1:1 or 1:2 mixtures with amino acids, particularly with alpha-amino acids such as proline or phenylalanine, which may have particularly favourable properties such as a high crystallinity.

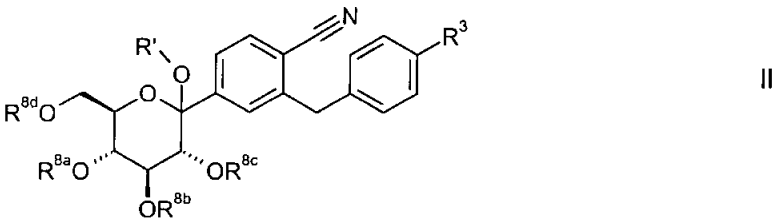
- 5 The compounds according to the invention are advantageously also obtainable using the methods described in the examples that follow, which may also be combined for this purpose with methods known to the skilled man from the literature, for example the methods described in WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2005/092877 and WO 2006/120208.

10

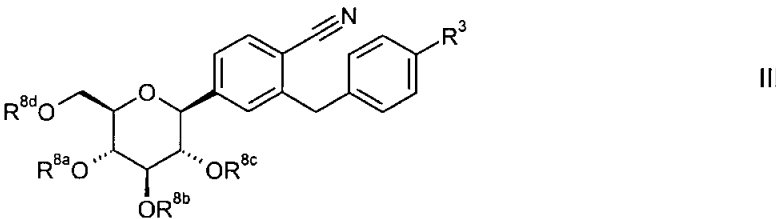
The present invention also relates to novel intermediate compounds as described in the reaction schemes hereinbefore and as described in the experimental section hereinafter.

In particular the following intermediate compounds are an additional aspect of the present invention:

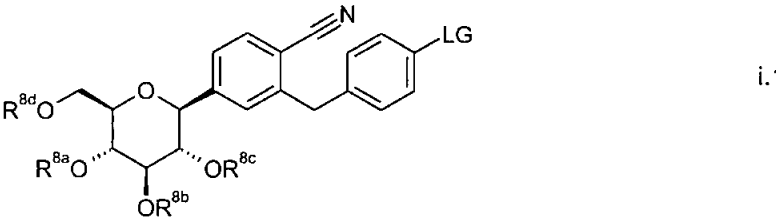
15



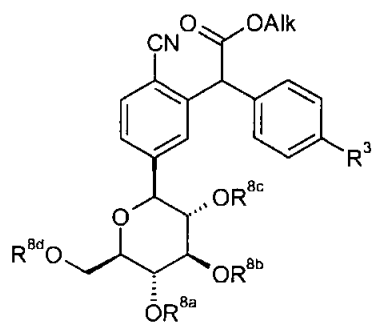
II



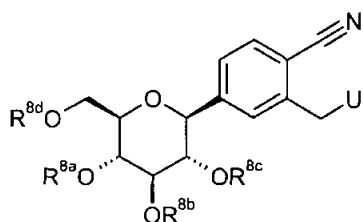
III



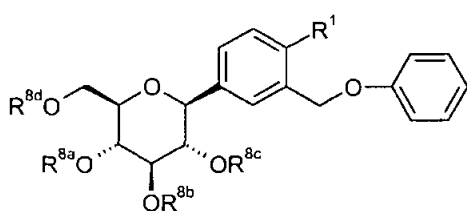
i.1



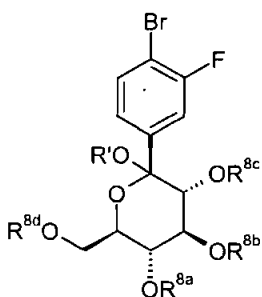
i.2



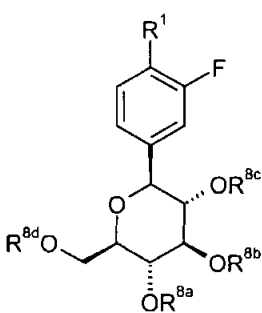
i.3



i.4



i.5



i.6

wherein

R^{8a} to R^{8d} are defined as hereinbefore and preferably denote H or acetyl;

R¹ is defined as hereinbefore and preferably denotes H, methyl or ethyl;

Alk denotes C₁₋₄-alkyl, preferably methyl or ethyl;

R¹ is defined as hereinbefore and preferably denotes Br or CN, most preferably CN;

- 5 R³ is defined as hereinbefore, for example cyclopropyl or cyclobutyl, and is preferably selected from the group consisting of chloro, bromo, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, hydroxy, cyano;

LG denotes a leaving group such as Br, I, -O-(SO₂)-CF₃, preferably -O-(SO₂)-CF₃;

U denotes Cl, Br, I, -O-CO-C₁₋₄-alkyl, -O-C(=O)-O-C₁₋₄-alkyl or -OPO(O-C₁₋₄-alkyl)₂;

- 10 preferably Br.

As already mentioned, the compounds of general formula I according to the invention and the physiologically acceptable salts thereof have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT,
15 preferably SGLT2.

The biological properties of the new compounds may be investigated as follows:

- The ability of the substances to inhibit the SGLT-2 activity may be demonstrated in a test set-
20 up in which a CHO-K1 cell line (ATCC No. CCL-61) or alternatively a HEK293 cell line (ATCC No. CRL-1573), which is stably transfected with an expression vector pZeoSV (Invitrogen, EMBL accession number L36849), which contains the cDNA for the coding sequence of the human sodium glucose cotransporter 2 (Genbank Acc. No. NM_003041) (CHO-hSGLT2 or HEK-hSGLT2). These cell lines transport ¹⁴C-labelled alpha-methyl-
25 glucopyranoside (¹⁴C-AMG, Amersham) into the interior of the cell in a sodium-dependent manner.

The SGLT-2 assay is carried out as follows:

- CHO-hSGLT2 cells are cultivated in Ham's F12 Medium (BioWhittaker) with 10% foetal calf
30 serum and 250 µg/mL Zeocin (Invitrogen), and HEK293-hSGLT2 cells are cultivated in DMEM medium with 10% foetal calf serum and 250 µg/mL Zeocin (Invitrogen). The cells are detached from the culture flasks by washing twice with PBS and subsequently treating with trypsin/EDTA. After the addition of cell culture medium the cells are centrifuged, resuspended in culture medium and counted in a Casy cell counter. 40,000 cells per well are
35 seeded into a white, 96-well plate coated with poly-D-lysine and incubated overnight at 37°C, 5% CO₂. The cells are washed twice with 250 µl of assay buffer (Hanks Balanced Salt Solution, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄ and 10 mM HEPES (pH

7.4), 50 µg/mL Gentamycin). 250 µl of assay buffer and 5 µl of test compound are then added to each well and the plate is incubated for further 15 minutes in the incubator. 5 µl of 10% DMSO are used as the negative control. The reaction is started by adding 5 µl of ¹⁴C-AMG (0.05 µCi) to each well. After 2 hours' incubation at 37°C, 5% CO₂, the cells are washed again with 250 µl of PBS (20°C) and then lysed by the addition of 25 µl of 0.1 N NaOH (5 min. at 37°C). 200 µl of MicroScint20 (Packard) are added to each well and incubation is continued for a further 20 min at 37°C. After this incubation the radioactivity of the ¹⁴C-AMG absorbed is measured in a Topcount (Packard) using a ¹⁴C scintillation program.

10

To determine the selectivity with respect to human SGLT1 an analogous test is set up in which the cDNA for hSGLT1 (Genbank Acc. No. NM_000343) instead of hSGLT2 cDNA is expressed in CHO-K1 or HEK293 cells.

15 The compounds according to the invention may for example have EC₅₀ values below 1000 nM, particularly below 200 nM, most preferably below 50 nM.

In view of their ability to inhibit the SGLT activity, the compounds according to the invention and the corresponding pharmaceutically acceptable salts thereof are suitable for the treatment and/or preventative treatment of all those conditions or diseases which may be affected by the inhibition of the SGLT activity, particularly the SGLT-2 activity. Therefore, compounds according to the invention are particularly suitable for the prevention or treatment of diseases, particularly metabolic disorders, or conditions such as type 1 and type 2 diabetes mellitus, complications of diabetes (such as e.g. retinopathy, nephropathy or neuropathies, diabetic foot, ulcers, macroangiopathies), metabolic acidosis or ketosis, reactive hypoglycaemia, hyperinsulinaemia, glucose metabolic disorder, insulin resistance, metabolic syndrome, dyslipidaemias of different origins, atherosclerosis and related diseases, obesity, high blood pressure, chronic heart failure, edema and hyperuricaemia. These substances are also suitable for preventing beta-cell degeneration such as e.g. apoptosis or necrosis of pancreatic beta cells. The substances are also suitable for improving or restoring the functionality of pancreatic cells, and also of increasing the number and size of pancreatic beta cells. The compounds according to the invention may also be used as diuretics or antihypertensives and are suitable for the prevention and treatment of acute renal failure.

35

By the administration of a compound according to the invention an abnormal accumulation of fat in the liver may be reduced or inhibited. Therefore according to another aspect of the

present invention there is provided a method for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof characterized in that a compound or a pharmaceutical composition according to the present invention is administered. Diseases or conditions which are attributed to an abnormal accumulation of liver fat are particularly selected from the group consisting of general fatty liver, non-alcoholic fatty liver (NAFL), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), hyperalimentation-induced fatty liver, diabetic fatty liver, alcoholic-induced fatty liver or toxic fatty liver.

- 10 In particular, the compounds according to the invention, including the physiologically acceptable salts thereof, are suitable for the prevention or treatment of diabetes, particularly type 1 and type 2 diabetes mellitus, and/or diabetic complications.

15 In addition compounds according to the invention are particularly suitable for the prevention or treatment of overweight, obesity (including class I, class II and/or class III obesity), visceral obesity and/or abdominal obesity.

The dosage required to achieve the corresponding activity for treatment or prevention usually depends on the compound which is to be administered, the patient, the nature and gravity of the illness or condition and the method and frequency of administration and is for the patient's doctor to decide. Expediently, the dosage may be from 1 to 100 mg, preferably 1 to 30 mg, by intravenous route, and 1 to 1000 mg, preferably 1 to 100 mg, by oral route, in each case administered 1 to 4 times a day. For this purpose, the compounds according to the invention may be formulated, optionally together with other active substances, together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.

The compounds according to the invention may also be used in conjunction with other active substances, particularly for the treatment and/or prevention of the diseases and conditions mentioned above. Other active substances which are suitable for such combinations include for example those which potentiate the therapeutic effect of an SGLT antagonist according to the invention with respect to one of the indications mentioned and/or which allow the dosage of an SGLT antagonist according to the invention to be reduced. Therapeutic agents which

are suitable for such a combination include, for example, antidiabetic agents such as metformin, sulphonylureas (e.g. glibenclamide, tolbutamide, glimepiride), nateglinide, repaglinide, thiazolidinediones (e.g. rosiglitazone, pioglitazone), PPAR-gamma-agonists (e.g. GI 262570) and antagonists, PPAR-gamma/alpha modulators (e.g. KRP 297), alpha-

5 glucosidase inhibitors (e.g. acarbose, voglibose), DPPIV inhibitors (e.g. LAF237, MK-431), alpha2-antagonists, insulin and insulin analogues, GLP-1 and GLP-1 analogues (e.g. exendin-4) or amylin. The list also includes inhibitors of protein tyrosinephosphatase 1, substances that affect deregulated glucose production in the liver, such as e.g. inhibitors of glucose-6-phosphatase, or fructose-1,6-bisphosphatase, glycogen phosphorylase, glucagon

10 receptor antagonists and inhibitors of phosphoenol pyruvate carboxykinase, glycogen synthase kinase or pyruvate dehydrokinase, lipid lowering agents such as for example HMG-CoA-reductase inhibitors (e.g. simvastatin, atorvastatin), fibrates (e.g. bezafibrate, fenofibrate), nicotinic acid and the derivatives thereof, PPAR-alpha agonists, PPAR-delta agonists, ACAT inhibitors (e.g. avasimibe) or cholesterol absorption inhibitors such as, for

15 example, ezetimibe, bile acid-binding substances such as, for example, cholestyramine, inhibitors of ileac bile acid transport, HDL-raising compounds such as CETP inhibitors or ABC1 regulators or active substances for treating obesity, such as sibutramine or tetrahydrolipostatin, dexfenfluramine, axokine, antagonists of the cannabinoid1 receptor, MCH-1 receptor antagonists, MC4 receptor agonists, NPY5 or NPY2 antagonists or β 3-

20 agonists such as SB-418790 or AD-9677 and agonists of the 5HT2c receptor.

Moreover, combinations with drugs for influencing high blood pressure, chronic heart failure or atherosclerosis such as e.g. A-II antagonists or ACE inhibitors, ECE inhibitors, diuretics, β -

25 blockers, Ca-antagonists, centrally acting antihypertensives, antagonists of the alpha-2-adrenergic receptor, inhibitors of neutral endopeptidase, thrombocyte aggregation inhibitors and others or combinations thereof are suitable. Examples of angiotensin II receptor antagonists are candesartan cilexetil, potassium losartan, eprosartan mesylate, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, medoxomil, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Angiotensin II

30 receptor antagonists are preferably used for the treatment or prevention of high blood pressure and complications of diabetes, often combined with a diuretic such as hydrochlorothiazide.

A combination with uric acid synthesis inhibitors or uricosurics is suitable for the treatment or

35 prevention of gout.

A combination with GABA-receptor antagonists, Na-channel blockers, topiramate, protein-kinase C inhibitors, advanced glycation end product inhibitors or aldose reductase inhibitors may be used for the treatment or prevention of complications of diabetes.

- 5 The dosage for the combination partners mentioned above is usefully 1/5 of the lowest dose normally recommended up to 1/1 of the normally recommended dose.

Therefore, in another aspect, this invention relates to the use of a compound according to the invention or a physiologically acceptable salt of such a compound combined with at least one
10 of the active substances described above as a combination partner, for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the treatment or prevention of diseases or conditions which can be affected by inhibiting the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT. These are preferably metabolic diseases, particularly one of the diseases or conditions listed above, most particularly diabetes or diabetic complications.

- 15 The use of the compound according to the invention, or a physiologically acceptable salt thereof, in combination with another active substance may take place simultaneously or at staggered times, but particularly within a short space of time. If they are administered simultaneously, the two active substances are given to the patient together; while if they are
20 used at staggered times the two active substances are given to the patient within a period of less than or equal to 12 hours, but particularly less than or equal to 6 hours.

- Consequently, in another aspect, this invention relates to a pharmaceutical composition which comprises a compound according to the invention or a physiologically acceptable salt
25 of such a compound and at least one of the active substances described above as combination partners, optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

- Thus, for example, a pharmaceutical composition according to the invention comprises a combination of a compound according to the invention or a physiologically acceptable salt of
30 such a compound and at least one angiotensin II receptor antagonist optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

- The compound according to the invention, or a physiologically acceptable salt thereof, and the additional active substance to be combined therewith may both be present together in
35 one formulation, for example a tablet or capsule, or separately in two identical or different formulations, for example as a so-called kit-of-parts.

In the foregoing and following text, H atoms of hydroxyl groups are not explicitly shown in every case in structural formulae. The Examples that follow are intended to illustrate the present invention without restricting it. The terms "room temperature" and "ambient temperature" are used interchangeably and denote temperatures of about 20°C. The

5 following abbreviations are used:

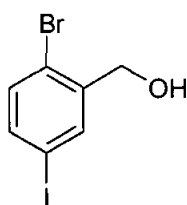
DMF dimethylformamide

NMP *N*-methyl-2-pyrrolidone

THF tetrahydrofuran

10 **Preparation of the starting compounds:**

Example I



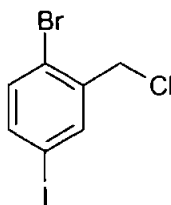
4-Bromo-3-hydroxymethyl-1-iodo-benzene

- 15 Oxalyl chloride (13.0 mL) is added to an ice-cold solution of 2-bromo-5-iodo-benzoic acid in CH_2Cl_2 (200 mL). DMF (0.2 mL) is added and the solution is stirred at room temperature for 6 h. Then, the solution is concentrated under reduced pressure and the residue is dissolved in THF (100 mL). The resulting solution is cooled in an ice-bath and LiBH_4 (3.4 g) is added in portions. The cooling bath is removed and the mixture is stirred at room temperature for 1 h.
- 20 The reaction mixture is diluted with THF and treated with 0.1 M hydrochloric acid. Then, the organic layer is separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate. The combined organic layers are dried (Na_2SO_4) and the solvent is evaporated under reduced pressure to give the crude product.

Yield: 47.0 g (99% of theory)

25

Example II

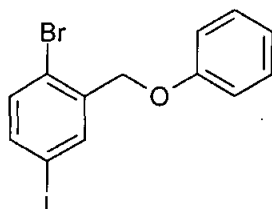


4-Bromo-3-chloromethyl-1-iodo-benzene

Thionyl chloride (13 mL) is added to a suspension of 4-bromo-3-hydroxymethyl-1-iodo-benzene (47.0 g) in dichloromethane (100 mL) containing DMF (0.1 mL). The mixture is stirred at ambient temperature for 3 h. Then, the solvent and the excess reagent is removed under reduced pressure. The residue is triturated with methanol and dried.

- 5 Yield: 41.0 g (82% of theory)

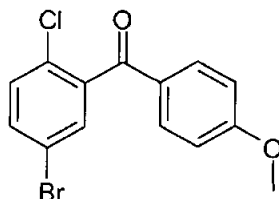
Example III



4-Bromo-1-iodo-3-phenoxymethyl-benzene

- 10 Phenol (13 g) dissolved in 4 M KOH solution (60 mL) is added to 4-bromo-3-chloromethyl-1-iodo-benzene (41.0 g) dissolved in acetone (50 mL). NaI (0.5 g) is added and the resulting mixture is stirred at 50 °C overnight. Then, water is added and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried and the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel
- 15 (cyclohexane/ethyl acetate 19:1).
Yield: 38.0 g (79% of theory)

Example IV



- 20 (5-Bromo-2-chloro-phenyl)-(4-methoxy-phenyl)-methanone
38.3 mL oxalyl chloride and 0.8 mL dimethylformamide are added to a mixture of 100 g 5-bromo-2-chloro-benzoic acid in 500 mL dichloromethane. The reaction mixture is stirred for 14 h, then filtered and separated from all volatile constituents in a rotary evaporator. The residue is dissolved in 150 mL dichloromethane, the resultant solution is cooled to -5 °C, and
- 25 46.5 g anisole are added. Then 51.5 g aluminum trichloride are added batchwise so that the temperature does not exceed 5 °C. The solution is stirred for 1 h at 1 to 5 °C and then poured onto crushed ice. The organic phase is separated off, and the aqueous phase is extracted with dichloromethane. The combined organic phases are washed with 1 M hydrochloric acid, twice with 1 M sodium hydroxide solution and with brine. Then the organic

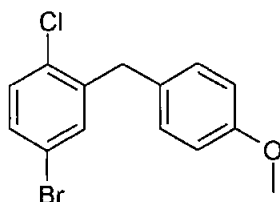
phase is dried over sodium sulfate, the solvent is removed and the residue is recrystallized from ethanol.

Yield: 86.3 g (64% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 325/327/329 (Br+Cl) [M+H]⁺

5

Example V



1-Bromo-4-chloro-3-(4-methoxy-benzyl)-benzene

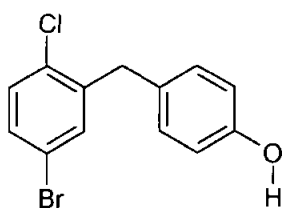
A solution of 86.2 g (5-bromo-2-chloro-phenyl)-(4-methoxy-phenyl)-methanone and 101.5 mL triethylsilane in 75 mL dichloromethane and 150 mL acetonitrile is cooled to 10 °C. Then with stirring 50.8 mL of boron trifluoride etherate are added so that the temperature does not exceed 20 °C. The solution is stirred for 14 h at ambient temperature, before another 9 mL triethylsilane and 4.4 mL boron trifluoride etherate are added. The solution is stirred for a further 3 h period at 45-50 °C and then cooled to ambient temperature. A solution of 28 g

15 potassium hydroxide in 70 mL water is added and the resultant mixture is stirred for 2 h. The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted another three times with diisopropylether. The combined organic phases are washed twice with 2 M potassium hydroxide solution and once with brine and then dried over sodium sulfate. After the solvent is evaporated, the residue is washed with ethanol and dried at 60 °C.

20 Yield: 50.0 g (61% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 310/312/314 (Br+Cl) [M+H]⁺

Example VI



4-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-phenol

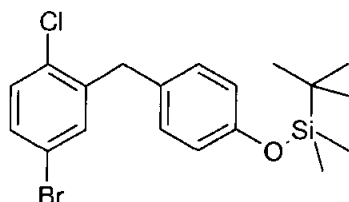
25 A solution of 14.8 g 1-bromo-4-chloro-3-(4-methoxy-benzyl)-benzene in 150 mL dichloromethane is cooled in an ice bath. 50 mL of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane are added and the resulting solution is stirred for 2 h at ambient temperature. The solution is then cooled in an ice bath again and saturated aqueous

potassium carbonate solution is added dropwise. At ambient temperature the mixture is adjusted with aqueous 1 M hydrochloric acid to pH 1, the organic phase is separated off and the aqueous phase is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulfate and the solvent is removed completely.

5 Yield: 13.9 g (98% of theory)

Mass spectrum (ESI): $m/z = 295/297/299$ (Br+Cl) $[M-H]^-$

Example VII



10 4-(5-Bromo-2-chloro-benzyl)-phenoxy]-tert-butyl-dimethyl-silane

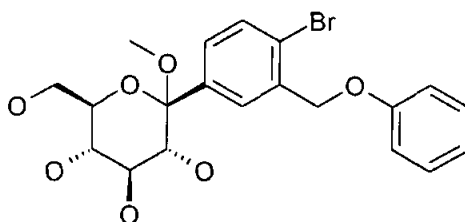
A solution of 13.9 g 4-(5-bromo-2-chloro-benzyl)-phenol in 140 mL dichloromethane is cooled in an ice bath. Then 7.54 g *tert*-butyldimethylsilyl chloride in 20 mL dichloromethane are added followed by 9.8 mL triethylamine and 0.5 g 4-dimethylaminopyridine. The resultant solution is stirred for 16 h at ambient temperature and then diluted with 100 mL

15 dichloromethane. The organic phase is washed twice with aqueous 1 M hydrochloric acid and once with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and then dried over sodium sulfate. After the solvent is removed, the residue is filtered through silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 100:1).

Yield: 16.8 g (87% of theory)

20 Mass spectrum (EI): $m/z = 410/412/414$ (Br+Cl) $[M]^+$

Example VIII

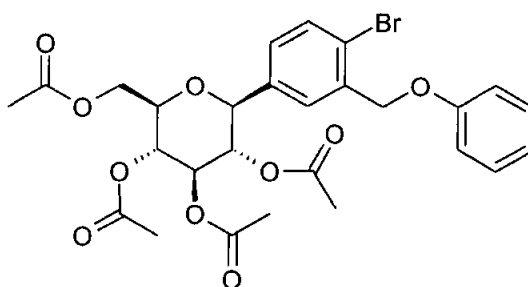


1-Bromo-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-2-(phenoxymethyl)-benzene

25 A 2 M solution of *i*PrMgCl in THF (11 mL) is added to dry LiCl (0.47 g) suspended in THF (11 mL). The mixture is stirred at room temperature until all the LiCl is dissolved. This solution is added dropwise to a solution of 4-bromo-1-iodo-3-phenoxymethyl-benzene (8.0 g) in tetrahydrofuran (40 mL) cooled to -60 °C in argon atmosphere. The solution is warmed to -40 °C and then 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (10.7 g, 90% pure) in

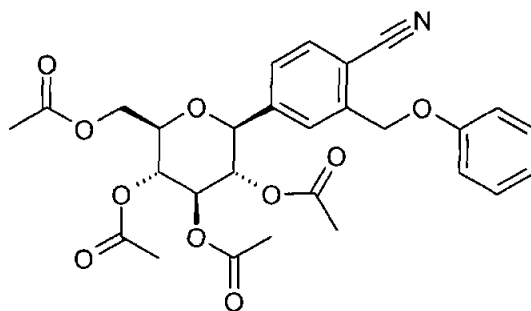
- tetrahydrofuran (5 mL) is added. The resulting solution is warmed to -5 °C in the cooling bath and stirred for another 30 min at this temperature. Aqueous NH₄Cl solution is added and the resultant mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over sodium sulphate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is dissolved in methanol (80 mL) and treated with methanesulfonic acid (0.6 mL). After stirring the reaction solution at 35-40 °C overnight, the solution is neutralized with solid NaHCO₃ and the methanol is removed under reduced pressure. The remainder is diluted with aqueous NaHCO₃ solution and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried over sodium sulphate and the solvent is evaporated to yield the crude product that is submitted to reduction without further purification.
- Yield: 7.8 g (93% of theory)

Example IX



15 1-Bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-yl)-2-(phenoxy)methyl-benzene

- Boron trifluoride etherate (4.9 mL) is added to a solution of 1-bromo-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-2-(phenoxy)methyl-benzene (8.7 g) and triethylsilane (9.1 mL) in dichloromethane (35 mL) and acetonitrile (50 mL) cooled to -20 °C at such a rate that the temperature maintains below -10 °C. The resultant solution is warmed to 0 °C over a period of 1.5 h and then treated with aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The resulting mixture is stirred for 0.5 h, the organic solvent is removed and the residue is extracted with ethyl acetate. The combined organic layers are dried over sodium sulphate and the solvent is removed. The residue is taken up in dichloromethane (50 mL) and pyridine (9.4 mL), acetic anhydride (9.3 mL) and 4-dimethylaminopyridine (0.5 g) are added in succession to the solution. The solution is stirred for 1.5 h at ambient temperature and then diluted with dichloromethane. This solution is washed twice with 1 M hydrochloric acid and dried over sodium sulfate. After the solvent is removed, the residue is recrystallized from ethanol to furnish the product as a colorless solid.
- Yield: 6.78 g (60% of theory)
- Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 610/612 (Br) [M+NH₄]⁺

Example X2-(Phenoxymethyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

- 5 A flask charged with zinc cyanide (1.0 g), zinc (30 mg), $\text{Pd}_2(\text{dibenzylideneacetone})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (141 mg) and tri-tert-butylphosphonium tetrafluoroborate (111 mg) is flushed with argon. Then a solution of 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-yl)-2-(phenoxymethyl)-benzene (5.4 g) in degassed NMP (12 mL) is added and the resulting mixture is stirred at room temperature for 18 h. After dilution with ethyl acetate, the mixture is
- 10 filtered and the filtrate is washed with aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase is dried (sodium sulphate) and the solvent is removed. The residue is recrystallized from ethanol.

Yield: 4.10 g (84% of theory)

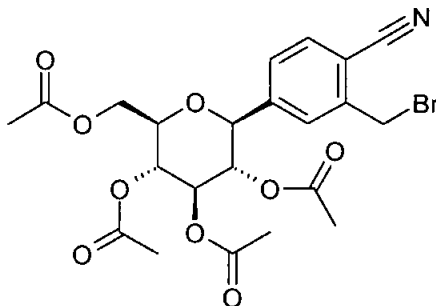
Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 557 [\text{M} + \text{NH}_4]^+$

15

The compound described above is also obtained according to the following procedure:

- A flask charged with a stir bar, 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-yl)-2-(phenoxymethyl)-benzene (14.7 g), copper cyanide (4.1 g), and NMP (100 mL) is heated at
- 20 reflux temperature for 8 h. After dilution with water (600 mL), the precipitate is separated, washed a few times with water and subsequently dissolved in ethyl acetate (200 mL). The resultant solution is filtered through a plug of silica gel using ethyl acetate (300 mL) as the eluent. The filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue is dissolved in dichloromethane (100 mL) to reacetylate the oxygen groups deprotected during the
- 25 cyanation. Accordingly, pyridine (4 mL), 4-dimethylaminopyridine (0.3 g) and acetic anhydride (4.4 mL) are added in succession. The resulting solution is stirred at room temperature for 1 h. Then, the reaction mixture is diluted with dichloromethane (50 mL) and washed thrice with 1 M aqueous hydrochloric acid, once with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and once with water. The organic phase is dried (sodium sulphate) and
- 30 the solvent is removed. The residue is recrystallized from ethanol.

Yield: 10.0 g (75% of theory)

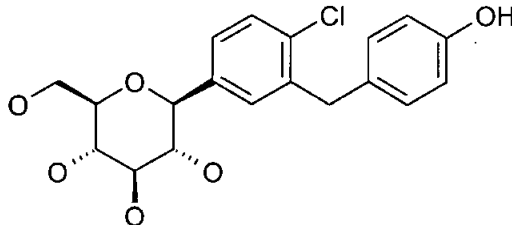
Example XI2-Bromomethyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

- 5 A 33% solution of hydrobromic acid in acetic acid (15 mL) is added to a solution of 2-phenyloxymethyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile (0.71 g) and acetic anhydride (0.12 mL) in acetic acid (10 mL). The resulting solution is stirred at 55 °C for 6 h and then cooled in an ice-bath. The reaction mixture is neutralized with chilled aqueous potassium carbonate solution, and the resultant mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is taken up in ethyl acetate/cyclohexane (1:5), and the precipitate is separated by filtration and dried at 50 °C to give the pure product.
- 10

Yield: 0.52 g (75% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 543/545 (Br) $[M+NH_4]^+$

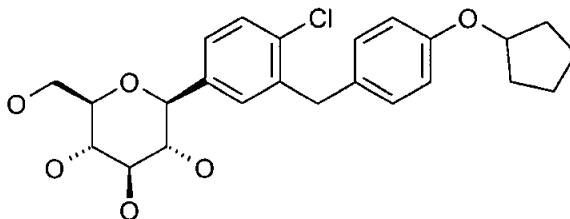
15

Example XII1-Chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-hydroxybenzyl)-benzene

- A solution of 4.0 g [4-(5-Bromo-2-chloro-benzyl)-phenoxy]-*tert*-butyl-dimethyl-silane in 42 mL dry diethyl ether is cooled to -80 °C under argon. 11.6 mL of a chilled (ca. -50 °C) 1.7 M solution of *tert*-butyllithium in pentane are slowly added to the cooled solution and then the solution is stirred for 30 min at -80 °C. This solution is then added dropwise through a transfer needle, which is cooled with dry ice, to a solution of 4.78 g 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone in 38 mL diethyl ether chilled to -80 °C. The resulting solution is stirred for 3 h at -78 °C. Then a solution of 1.1 mL methanesulfonic acid in 35 mL methanol is added and the resultant reaction solution is stirred for another 16 h at ambient
- 20
- 25

- temperature. The solution is then neutralized with solid sodium hydrogen carbonate, ethyl acetate is added and the resultant solution is concentrated under reduced pressure. Aqueous sodium hydrogen carbonate solution is added to the remaining solution that is extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulfate and the solvent is evaporated. The residue is dissolved in 30 mL acetonitrile and 30 mL dichloromethane and the resulting solution is cooled to -10 °C. After the addition of 4.4 mL triethylsilane, 2.6 mL boron trifluoride etherate are added dropwise so that the temperature does not exceed -5 °C. After the addition is complete, the reaction solution is stirred for another 5 h at -5 to -10 °C and then quenched by the addition of aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted four times with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulfate, the solvent is removed and the residue is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol). The product then obtained is a mixture of isomers which can be separated by global acetylation of the hydroxyl groups with acetic anhydride, pyridine and 4-dimethylaminopyridine in dichloromethane and recrystallisation of the resulting acetylated product from ethanol. The pure acetylated β -product (precipitates from the ethanol solution) thus obtained is converted into the title compound by removal of the acetyl groups in methanol with 4 M potassium hydroxide solution.
- Yield: 1.6 g (46% of theory)
- Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 398/400 (CI) $[M+NH_4]^+$

Example XIII



- 1-Chloro-2-(4-cyclopentyloxybenzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene
- 0.16 mL Iodocyclopentane are added to a mixture of 0.25 g 1-chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-hydroxybenzyl)-benzene and 0.4 g caesium carbonate in 2.5 mL of dimethylformamide. The mixture is stirred for 4 h at 45°C, before another 0.1 g caesium carbonate and 0.05 ml iodocyclopentane are added. After another 14 h stirring at 45 °C aqueous sodium chloride solution is added and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate, the solvent is removed and the residue is purified using silica gel (dichloromethane/methanol 1:0->5:1).

Yield: 0.23 g (78% of theory)

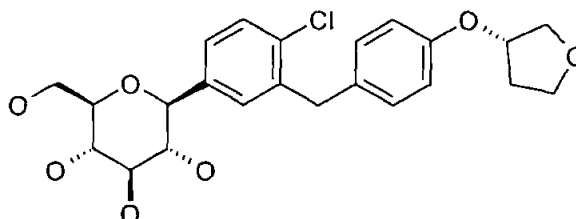
Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 466/468 (Cl) [M+NH₄]⁺

The following compound is obtained analogously to Example XIII:

5

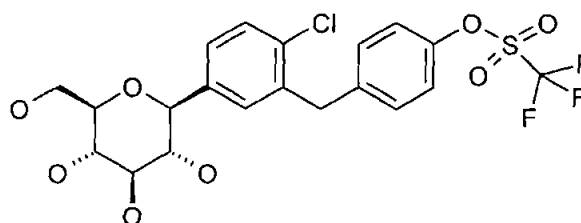
(1) 1-Chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene

The reaction is carried out with tetrahydrofuran-3-yl (R)-toluene-4-sulfonate as the coupling partner.



10 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

Example XIV



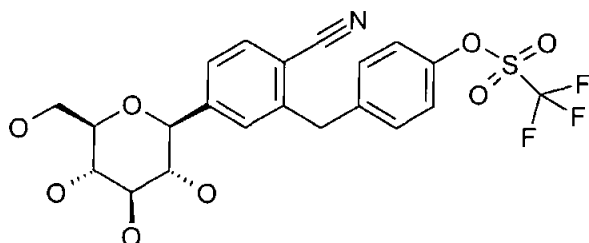
15 1-Chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-benzyl]-benzene

10 mg 4-dimethylaminopyridine are added to a solution of 0.38 g 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-hydroxybenzyl)-benzene, 0.21 ml triethylamine and 0.39 g N,N-bis-(trifluoromethanesulfonyl)-aniline in 10 ml dry dichloromethane. The solution is stirred for 4 h at ambient temperature and then combined with brine. The resulting mixture is extracted with ethyl acetate, the organic extracts are dried over sodium sulfate, and the solvent is removed. The residue is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0->4:1). Yield: 0.33 g (64% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 530/532 (Cl) [M+NH₄]⁺

25 The following compound is obtained analogously to Example XIV:

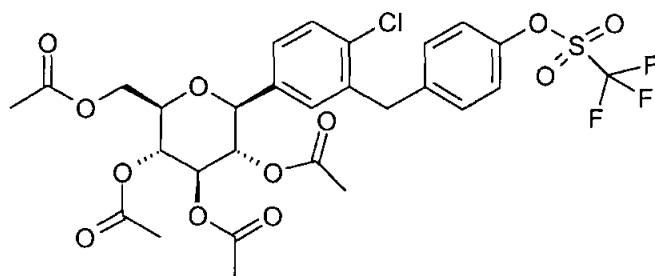
(1) 1-Cyano-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-benzyl]-benzene



Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 504$ [M+H]⁺

5

Example XV



1-Chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-benzyl]-benzene

10

To a solution of 5.6 g 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-benzyl]-benzene in 75 mL dichloromethane is added consecutively 7 mL pyridine, 7.8 mL acetic anhydride and 0.12 g 4-dimethylaminopyridine. The solution is stirred at ambient temperature for 1 h. After adding 50 mL of water, the resultant mixture is stirred for another 5

15

min. The organic phase is separated and washed with aqueous 1 M hydrochloric acid and aqueous sodium hydrogen carbonate solution. After drying over magnesium sulfate and evaporation of the organic solvent, the product is yielded as white solid.

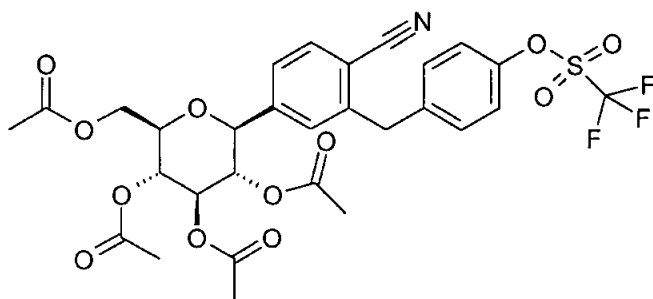
Yield: 7.0 g (94% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 698/700$ (Cl) [M+NH₄]⁺

20

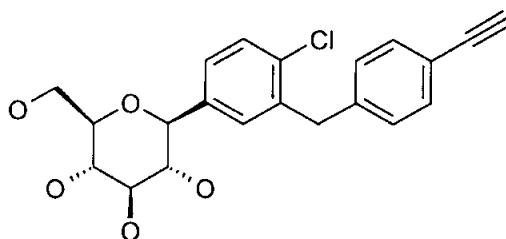
The following compound is obtained analogously to Example XV:

(1) 1-Cyano-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-benzyl]-benzene



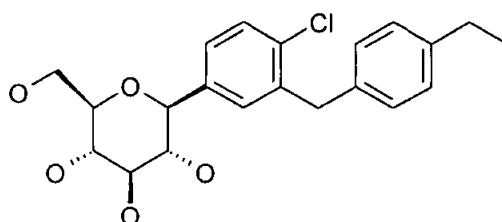
5 Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 689 [M+NH_4]^+$

Example XVI



1-Chloro-2-(4-ethynyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene

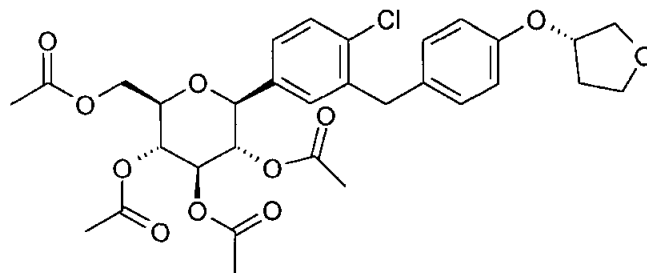
- 10 25 mg of copper iodide, 44 mg of bis-(triphenylphosphine)-palladium dichloride, 0.30 ml triethylamine and finally 0.14 ml of trimethylsilylacetylene are added under argon to a solution of 0.32 g 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluoromethylsulphonyloxy)-benzyl]-benzene in 3 ml of dimethylformamide. The flask is tightly sealed and the mixture is stirred for 8 h at 90 °C. Then another 25 mg of bis-(triphenylphosphine)-palladium dichloride
- 15 and 0.1 ml trimethylsilylacetylene are added, and the solution is stirred for a further 10 h at 90°C. Then aqueous sodium hydrogen carbonate solution is added, the resultant mixture is extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic phases are dried over sodium sulfate. After the solvent has been evaporated, the residue is dissolved in 5 ml of methanol and combined with 0.12 g potassium carbonate. The mixture is stirred for 1 h at
- 20 ambient temperature and then neutralised with 1 M hydrochloric acid. Then the methanol is evaporated off, the residue is combined with brine and extracted with ethyl acetate. The organic extracts collected are dried over sodium sulfate, and the solvent is removed. The residue is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0->5:1). Yield: 0.095 g (40% of theory)
- 25 Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 406/408 (Cl) [M+NH_4]^+$

Example XVII1-Chloro-2-(4-ethyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene

2,87 g 1-chloro-2-(4-ethynyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene are dissolved in 10 ml of ethyl acetate and 5 ml of ethanol. 0.3 g 10% palladium on carbon are added and the resultant mixture is stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) overnight. The reaction mixture is filtered over Celite and the filtrate is concentrated. The residue is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0→5:1).

Yield: 1,0 g (34% of theory)

10 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 410/412 (Cl) [M+NH₄]⁺

Example XVIII1-Chloro-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene

15 To a solution of 2.02 g 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene in 20 mL dichloromethane is added in succession 2.5 mL pyridine, 2.8 mL acetic anhydride and 50 mg 4-dimethylaminopyridine. The reaction solution is stirred at ambient temperature for 4 h. The solution is diluted with 50 mL dichloromethane, washed
20 twice with 50 mL 1 M hydrochloric acid and once with sodium hydrogencarbonate solution. After drying over sodium sulfate, the solvent is evaporated to yield the product.

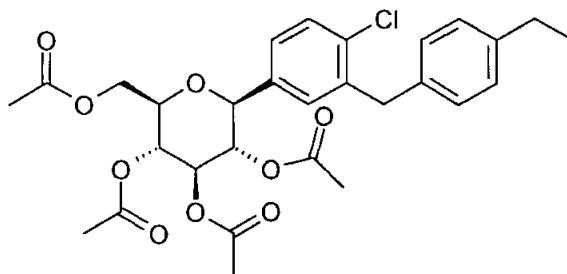
Yield: 2.53 g (91% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 642/644 (Cl) [M+Na]⁺

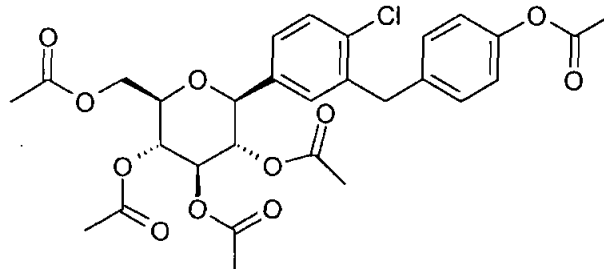
25 The following compounds are obtained analogously to Example XVIII:

(1) 1-Chloro-2-(4-ethyl-benzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene

42

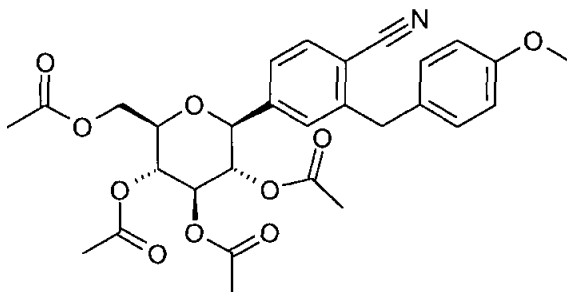


(2) 2-(4-Acetoxy-benzyl)-1-chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene



5 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 608/610 (Cl) [M+NH₄]⁺

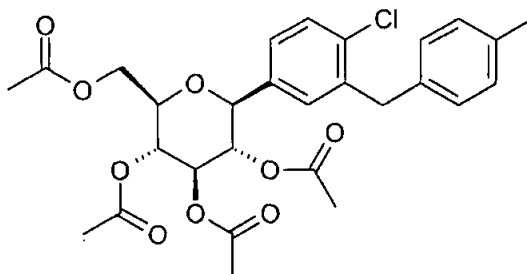
(3) 1-Cyano-2-(4-methoxy-benzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene



Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 576 [M+Na]⁺

10

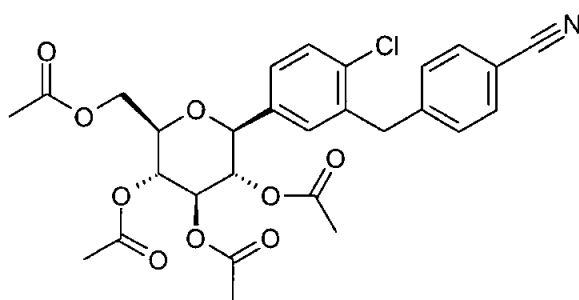
Example XIX



1-Chloro-2-(4-methyl-benzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene

- Diisobutylaluminumhydride (54 μ L, 1 mol/l in toluene) is added to a mixture of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-dichloropalladium(II) (22 mg) in THF (3 mL) in Ar atmosphere and chilled in an ice-bath. The mixture is stirred in the ice-bath for 0.5 h and then 1-chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-benzyl]-benzene (0.60 g) and Me_2Zn (0.88 mL, 1 mol/L in toluene) are added in succession. The ice-bath is removed and the mixture is heated at reflux for 2.5 h. After cooling to room temperature, 1 M hydrochloric acid is added and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The extracts collected are dried over sodium sulfate, and the solvent is removed. The residue is purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 1:0 $\rightarrow$ 2:1).
- Yield: 0.25 g (52% of theory)

Example XX

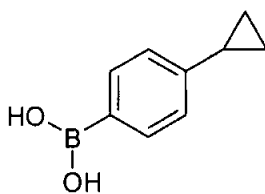


1-Chloro-2-(4-cyano-benzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene

- Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.13 g) is added to a flask charged with 1-chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-benzyl]-benzene (0.80 g) and zinc cyanide (0.14 g) in Ar atmosphere. The mixture is stirred at 100 $^{\circ}\text{C}$ for 3 h. After cooling to room temperature, ethyl acetate is added and the resulting mixture is filtered, washed with aqueous NaHCO_3 solution, dried (sodium sulphate) and the solvent is removed. The residue is recrystallized from ethanol.
- Yield: 0.45 g (69% of theory)

Mass spectrum (ESI^+): $m/z = 580/582$ (Cl) $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Example XXI



4-Cyclopropyl-phenylboronic acid

2.5 M nButyllithium in hexane (14.5 mL) is added dropwise to 1-bromo-4-cyclopropylbenzene (5.92 g) in THF (14 mL) and toluene (50 mL) chilled to -70 °C. The resultant solution is stirred at -70 °C for 30 min before triisopropyl borate (8.5 mL) is added. The solution is warmed to -20 °C and then treated with 4 M aqueous hydrochloric acid (15.5 mL).

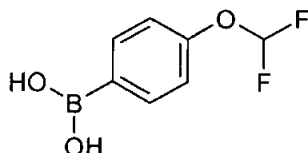
- 5 The reaction mixture is further warmed to room temperature and then the organic phase is separated. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate and the combined organic phases are dried (sodium sulphate). The solvent is evaporated and the residue is washed with a mixture of ether and cyclohexane to give the product as a colorless solid.

Yield: 2.92 g (60% of theory)

- 10 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 207 (Cl) [M+HCOO]⁺

The following compounds are obtained analogously to Example XXI:

- (1) 4-Difluoromethoxy-phenylboronic acid



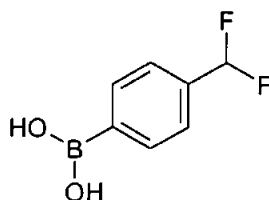
15

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 233 (Cl) [M+HCOO]⁺

In a departure from the procedure described above the compound is prepared from 4-difluoromethoxy-1-iodo-benzene using iPrMgCl to generate the arylmetal compound and trapping this intermediate with trimethyl borate.

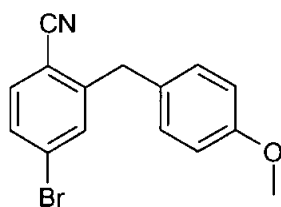
20

- (2) 4-Difluoromethyl-phenylboronic acid



Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 172 (Cl) [M+H]⁺

- 25 In a departure from the procedure described above the compound is prepared from 4-difluoromethyl-1-iodo-benzene (prepared from 4-iodobenzaldehyde using diethylaminosulfurtrifluoride (DAST) in dichloromethane) using iPrMgCl to generate the arylmetal compound and trapping this intermediate with trimethyl borate.

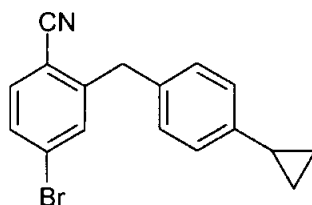
Example XXII5 1-Bromo-4-cyano-3-(4-methoxy-benzyl)-benzene

A mixture of 25 g of ethyl (4-methoxy-phenyl)-acetate, 27.4 g of 1-bromo-4-cyano-3-fluoro-benzene and 20 mL of N-methyl-pyrrolidin-2-one is slowly added to 31.4 g of potassium *tert* butoxide in 130 mL of N-methyl-pyrrolidin-2-one keeping the temperature below 10°C. After stirring for 1 hour at room temperature, 100 mL of methanol and 137 mL of 1M aqueous sodium hydroxide are added and the mixture is stirred overnight at room temperature. The methanol fraction is evaporated, the residue is basified with 1M aqueous sodium hydroxide and extracted with *tert* butyl-methyl ether. The aqueous phase is acidified with 4 M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate several times. The combined ethyl acetate extracts are evaporated and the residue together with 120 mL of N,N-dimethyl formamide and 24.9 g of potassium carbonate heated at 100°C for 1 hour. The reaction mixture is diluted with aqueous sodium bicarbonate and extracted several times with ethyl acetate. The combined extracts are evaporated and the residue crystallized from methanol.

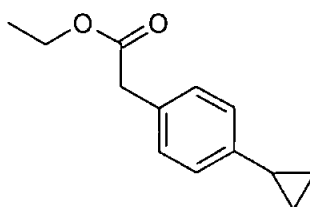
Yield: 13 g (33% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 319/321 (Br) [M+NH₄]⁺

The following compound is obtained analogously to Example XXII:

(1) 1-Bromo-4-cyano-3-(4-cyclopropyl-benzyl)-benzene25 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 329/331 (Br) [M+NH₄]⁺

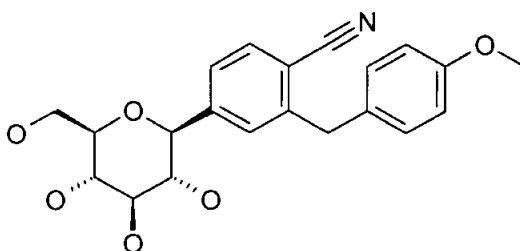
The phenylacetic acid derivative needed for the preparation of this compound is synthesized according to the subsequent procedure Example XXIII.

Example XXIIIEthyl 4-cyclopropyl-phenylacetate

- 5 Prepared from Ethyl 4-bromo-phenylacetate by transition metal catalyzed coupling with cyclopropylboronic acid using tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate, palladium acetate, potassium phosphate in toluene and water according to *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6987-6990.

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 205 [M+H]⁺

10

Example XXIV1-Cyano-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-benzene

- A flask charged with a stir bar and 1-bromo-4-cyano-3-(4-methoxy-benzyl)-benzene (9.90 g) dissolved in dry THF (120 mL) and kept under argon atmosphere is cooled to -87 °C. A pre-cooled (ca. -70°C) solution of tert-butyllithium in pentane (1.7 M, 39 mL) is slowly added to this solution and the resulting solution is stirred for 30 min at -87 °C. Then, a solution of 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranone (16.5 g) dissolved in THF (80 mL) is added and the combined solution is stirred at -75 °C for 1 h. The reaction is quenched with aqueous NH₄Cl solution and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. After drying (Na₂SO₄) of the organic extracts and removal of the solvent, the residue is dissolved in methanol (150 mL) and methanesulfonic acid (5 mL) is added. The resulting solution is stirred at 55 °C for 8 h to deliver the desired anomeric configuration. After cooling to ambient temperature, the solution is neutralized with solid sodium hydrogen carbonate and the methanol is evaporated under reduced pressure. Brine is added to the remainder and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried (sodium sulphate) and the solvent is evaporated. The residue is dissolved in acetonitrile (50 mL) and dichloromethane (50 mL) to reduce the anomeric carbon center. After cooling this solution to

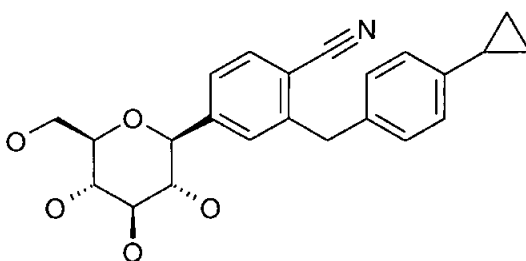
-20 °C and the addition of triethylsilane (16 mL), boron trifluoride diethyletherate (9.2 mL) is added dropwise. The reaction solution is slowly warmed in the cooling bath to 0 °C and the reaction is then quenched by the addition of aqueous sodium hydrogen carbonate solution.

- The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried (sodium sulphate), the solvent is removed and the residue is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0 -> 9:1).
Yield: 5.2 g (41% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 403$ $[M+NH_4]^+$

- The following compound is obtained analogously to Example XXIV:

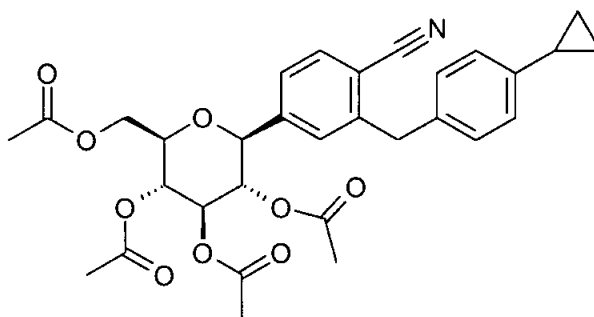
(1) 1-Cyano-2-(4-cyclopropyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene



Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 413$ $[M+H]^+$

- Advantageously, the reduction of the anomeric carbon center of the appropriate intermediate obtained during the synthesis of this compound is conducted with the oxygen functionalities on the pyranose ring protected. Preferred protective groups are benzyl, p-methoxybenzyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, triisopropylsilyl and allyl.

Example XXV



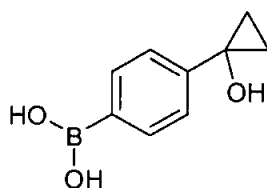
1-Cyano-2-(4-cyclopropyl-benzyl)-4-(tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene

- To a flask charged with a stir bar, 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-trifluoromethylsulfonyloxy-benzyl)-benzonitrile (4.4 g), degassed toluene (12 mL) and

61

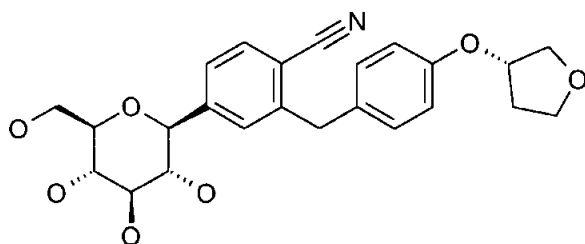
- degassed water (8 mL) and kept under argon atmosphere is added cyclopropylboronic acid (0.20 g), potassium phosphate (5.0 g), tricyclohexylphosphine (0.19 g) and at last palladium(II)acetate (76 mg). The mixture is stirred at 110 °C for 6 h meanwhile cyclopropylboronic acid is added after each hour (5x 0.20 g). After cooling to room
- 5 temperature, the mixture is diluted with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried (sodium sulphate) and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is chromatographed on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 20:1 -> 1:1).
- Yield: 3.2 g (87% of theory)
- 10 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 581 [M+NH₄]⁺

Example XXVI



4-(1-Hydroxy-cyclopropyl)-phenylboronic acid

- 15 A 3.0 M solution of ethylmagnesium bromide in diethylether (7.6 mL) is added to a stirred solution of titanium(IV) isopropoxide (2.2 mL) in diethylether (70 mL) chilled to -78 °C. The resultant solution is stirred at -78 °C for 1.5 h, before 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoic acid methyl ester (2.0 g) is added. The reaction mixture is warmed to ambient temperature and stirred for an additional 12 h. Then, 1 M aqueous hydrochloric acid
- 20 is added and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried (sodium sulphate) and the solvent is evaporated. The residue is dissolved in acetone (60 mL) and 0.1 M aqueous NH₄OAc solution (50 mL) followed by NaIO₄ (2.3 g) is added. The resulting reaction mixture is stirred at room temperature for 18 h. After removal of the acetone, the residue is extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried
- 25 (sodium sulphate) and the solvent is evaporated. The residue is purified by chromatography on silicagel (cyclohexane/ethyl acetate).
- Yield: 0.45 g (33% of theory)
- Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 223 [M+HCOO]⁺

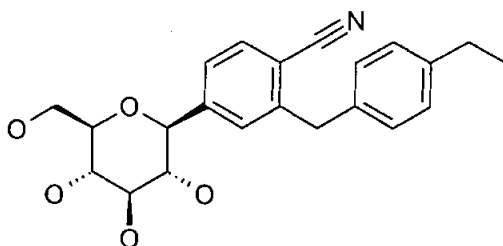
Preparation of the end compounds:Reference Example 15 4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzyl]- benzonitrile

A mixture of 1.00 g 1-chloro-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-benzyl]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-benzene, 0.16 sodium cyanide and 0.35 g nickel bromide in 2.5 mL N-methyl-2-pyrrolidinone is heated in a microwave oven at 220 °C for 15 min. After cooling to room temperature, water is added and the resultant mixture is extracted with ethyl acetate. After drying over sodium sulfate and evaporation of the solvent, the residue is dissolved in 5 mL methanol. 4 mL of 4 M aqueous potassium hydroxide solution is added and the reaction solution is stirred at ambient temperature for 3 h. The solution is neutralized with 1 M hydrochloric acid and the methanol is evaporated. The residue is extracted with ethylacetate, the combined extracts are dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 4:1).

Yield: 0.35 g (49% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 442 [M+H]⁺

20 The compounds of the examples 1, 2, 3 and 4 are obtained analogously to Reference Example 1:

Example 1: 2-(4-Ethyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

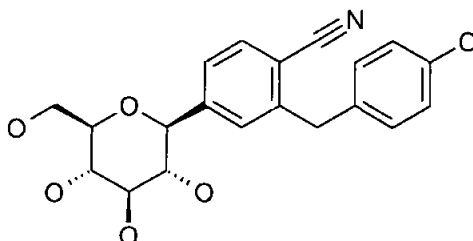
25 Yield: 65% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 401 [M+NH₄]⁺

This compound may also be prepared analogously to Example 6 using 4-ethylphenylboronic acid as the coupling partner.

Example 2: 4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-hydroxy-benzyl)-benzonitrile

- 5 The compound is prepared from 2-(4-acetoxy-benzyl)-1-chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranos-1-yl)-benzene according to the procedure described above

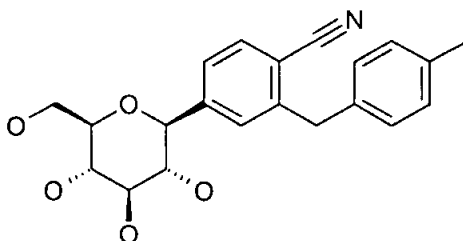


Yield: 30% of theory

- 10 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 389 [M+NH₄]⁺

The compound is also obtained by peracetylation of 2-(4-methoxy-benzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile followed by ether cleavage with boron tribromide and deacetylation.

- 15 Example 3: 4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methyl-benzyl)-benzonitrile



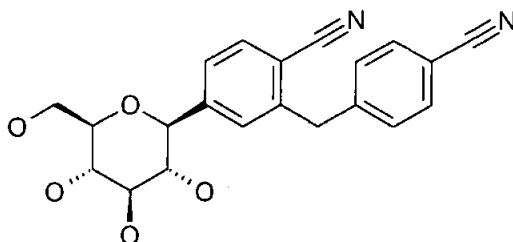
Yield: 59% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 387 [M+NH₄]⁺

- 20 This compound may also be prepared analogously to Example 6 using 4-methylphenylboronic acid as the coupling partner.

Example 4: 2-(4-Cyano-benzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

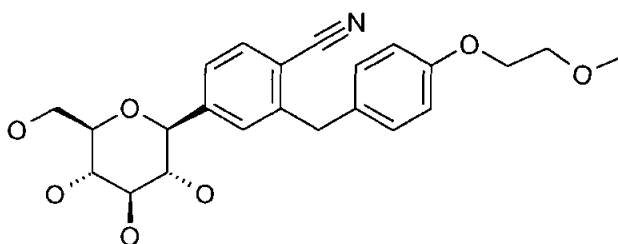
51



Yield: 58% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 398$ [M+NH₄]⁺

5 Example 5



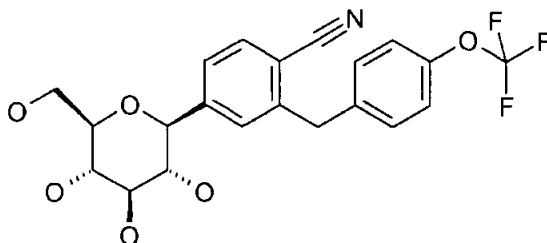
4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methoxyethoxy-benzyl)-benzonitrile

2-Bromoethyl methyl ether (85 μ l) is added to a mixture of 4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-hydroxybenzyl)-benzonitrile (0.30 g) and cesium carbonate (0.39 g) in 3 mL of dimethylformamide. The mixture is stirred at 80 °C for 16 h, before water and brine are added. The resulting mixture is extracted with ethyl acetate, the combined extracts are dried over sodium sulphate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0->5:1).

Yield: 0.19 g (49% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 430$ [M+H]⁺

Example 6



4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-benzonitrile

An Ar filled flask is charged with 2-bromomethyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile (0.25 g), 4-trifluoromethoxy-phenylboronic acid (0.20 g), potassium carbonate (0.26) and a 3:1 mixture of degassed acetone and water (4 mL). The mixture is stirred at

room temperature for 5 min, before it is cooled in an ice-bath. Then palladium dichloride (5 mg) is added and the reaction mixture is stirred for 16 h at ambient temperature. The mixture is then diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is dissolved in methanol (9 mL) and treated with 4 M aqueous potassium hydroxide solution (1 mL). The resulting solution is stirred at ambient temperature for 1 h and then neutralized with 1 M hydrochloric acid. The methanol is evaporated, and the residue is diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The organic extracts collected are dried over sodium sulfate, and the solvent is removed. The residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0 -> 8:1).

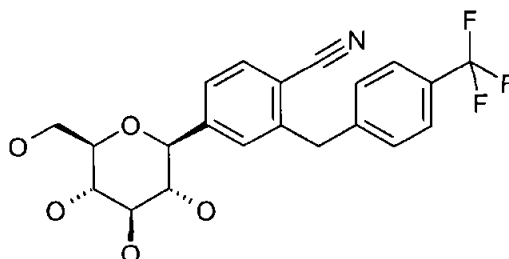
Yield: 0.145 g (69% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 457$ [M+NH₄]⁺

In some cases the yield is enhanced by employing 1.5 to 2.0 equivalents of boronic acid along with the proportional rise of base.

The following compounds are obtained analogously to Example 6:

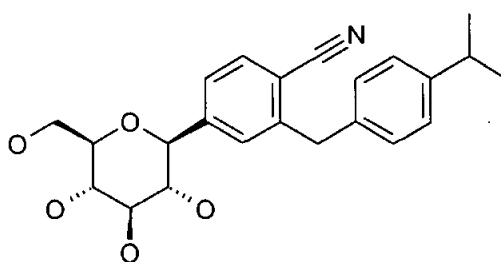
Example 7: 4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-(trifluoromethyl-benzyl)-benzonitrile



Yield: 47% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 441$ [M+NH₄]⁺

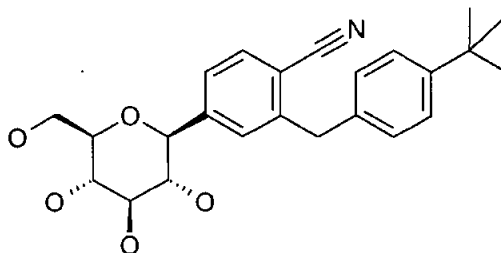
Example 8: 4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-isopropyl-benzyl)-benzonitrile



Yield: 87% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 415$ [M+NH₄]⁺

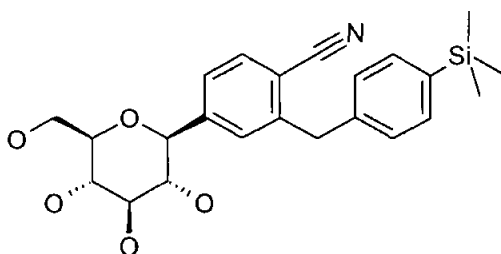
Example 9: 4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-tert-butyl-benzyl)-benzonitrile



Yield: 66% of theory

- 5 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 429 [M+NH₄]⁺

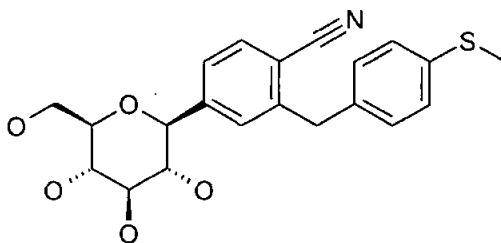
Example 10: 4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-trimethylsilyl-benzyl)-benzonitrile



Yield: 70% of theory

- 10 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 445 [M+NH₄]⁺

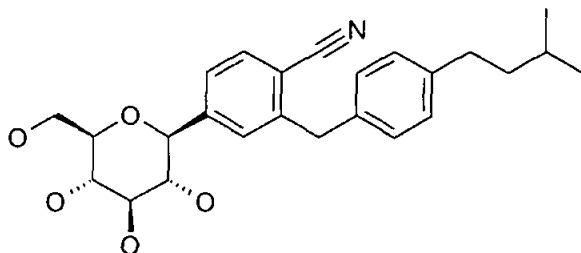
Example 11: 4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methylsulfanyl-benzyl)-benzonitrile



Yield: 47% of theory

- 15 Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 419 [M+NH₄]⁺

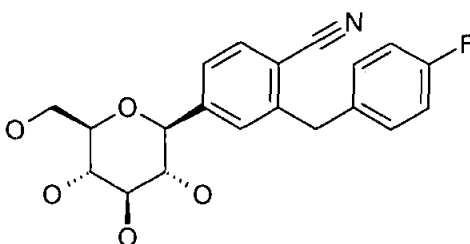
Example 12: 4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(3-methyl-but-1-yl)-benzyl]-benzonitrile



Yield: 69% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 443$ $[M+NH_4]^+$

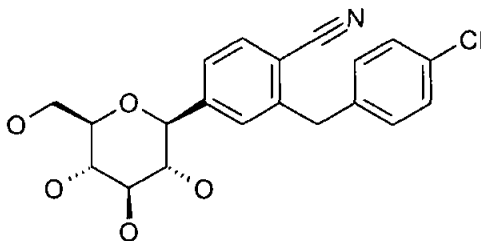
- 5 Example 13: 2-(4-Fluoro-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile



Yield: 34% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 391$ $[M+NH_4]^+$

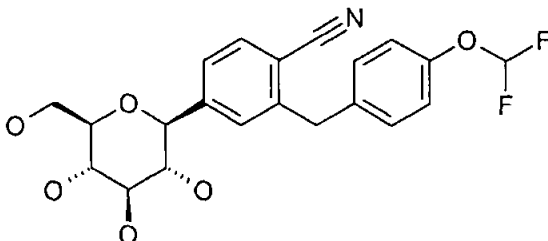
- 10 Example 14: 2-(4-Chloro-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile



Yield: 32% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 407/409$ (Cl) $[M+NH_4]^+$

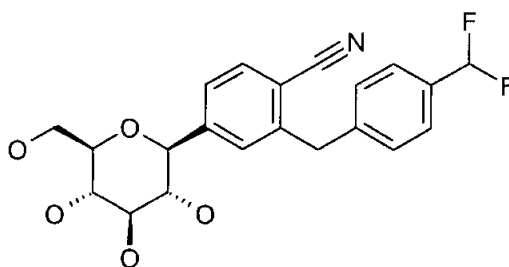
- 15 Example 15: 2-(4-Difluoromethoxy-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile



Yield: 32% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 439 [M+NH₄]⁺

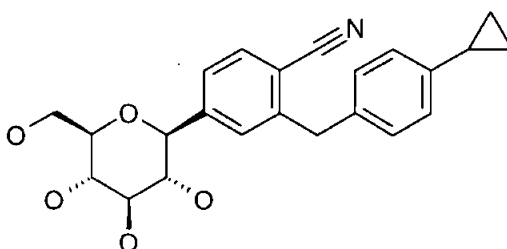
Example 16: 2-(4-Difluoromethyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile



5 Yield: 65% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 423 [M+NH₄]⁺

Example 17: 2-(4-Cyclopropyl-benzyl)-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile



10

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 413 [M+NH₄]⁺

The compound is obtained according to example 6 using 4-cyclopropyl-phenylboronic acid as the coupling partner.

Yield: 83% of theory

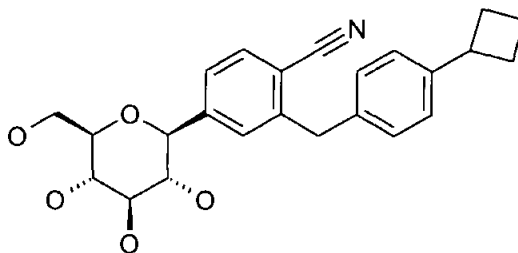
15

Alternatively this compound is obtained as described in Example XXIV(1).

The compound of example 17 is also obtained by employing the following procedure:

- 20 A solution of 2-(4-cyclopropyl-benzyl)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile (0.80 g) in methanol (5 mL) and THF (5 mL) is treated with aqueous potassium hydroxide solution (4 mol/l, 5 mL). The reaction solution is stirred at ambient temperature for 1 h and then neutralized with 1 M hydrochloric acid. The organic solvents are evaporated and the residue is diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The organic extracts
- 25 are dried (sodium sulphate) and the solvent is removed. The residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0 -> 9:1).
Yield: 0.54 g (96% of theory)

Example 18: 2-(4-Cyclobutyl-benzyl)-4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

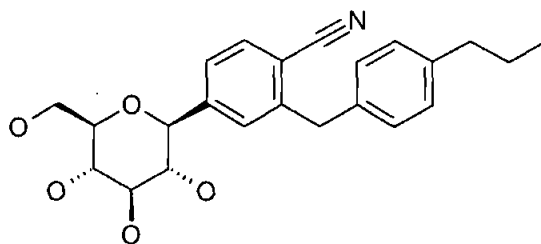


The compound is obtained according to example 6 using 4-cyclobutylboronic acid
5 (obtainable in analogy to example XXI) as the coupling partner.

Yield: 51% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 427$ [M+NH₄]⁺

Example 19: 4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-prop-1-yl-benzyl)-benzonitrile

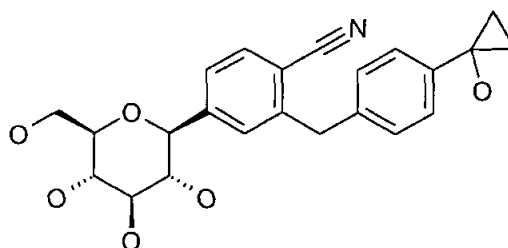


10

Yield: 64% of theory

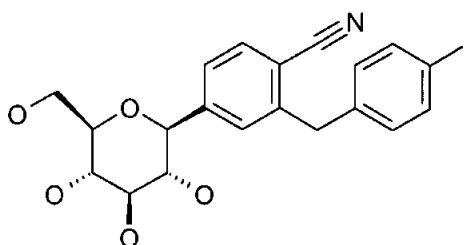
Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 415$ [M+NH₄]⁺

Example 20: 4-(β -D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-(1-hydroxy-cyclopropyl)-benzyl]-benzonitrile



15

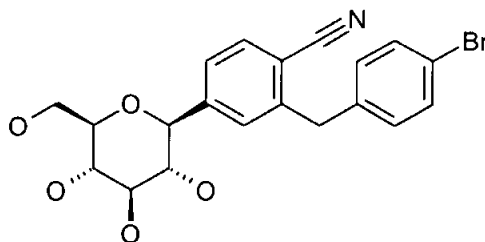
The compound may be obtained according to example 6 using 4-(1-hydroxy-cyclopropyl)-
phenylboronic acid as the coupling partner.

Example 214-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-iodo-benzyl)-benzonitrile

- A 1 M solution of iodine monochloride in dichloromethane (0.9 mL) is added to 4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-trimethylsilyl-benzyl)-benzonitrile (0.26 g) dissolved in dichloromethane (5 mL). The solution is stirred at room temperature for 1 h and then quenched by the addition of aqueous Na₂S₂O₃ solution and aqueous NaHCO₃ solution. The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulfate and the solvent is removed. The residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0 → 8:1).
Yield: 0.15 g (88% of theory)
Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 499 [M+NH₄]⁺

The following compounds may be obtained analogously to Example 20:

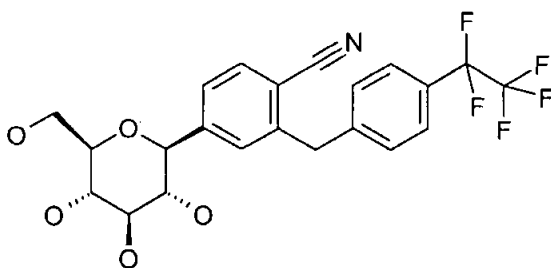
15

(22) 2-(4-Bromo-benzyl)- 4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-benzonitrile

Yield: 79% of theory

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 451/453 [M+NH₄]⁺

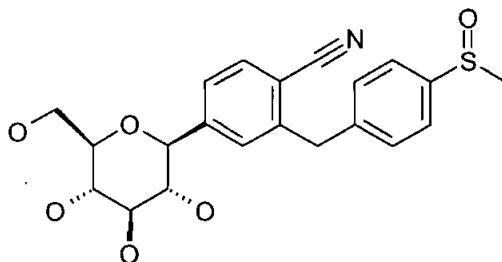
- 20 The compound is obtained according to the procedure of Example 20 using bromine instead of ICl in dichloromethane.

Example 234-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-pentafluoroethyl-benzyl)-benzonitrile

A flask charged with 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-iodo-benzyl)-benzonitrile (0.16 g), pentafluoroethyltrimethylsilane (0.14 g), KF (43 mg), CuI (0.16 g), DMF (2 mL) and Ar atmosphere is heated at 60 °C for 24 h. Then, aqueous NaHCO₃ solution is added and the resulting mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulfate and the solvent is removed. The residue is dissolved in methanol (8 mL) and treated with 4 M KOH solution (0.8 mL). The solution is stirred at room temperature for 1 h and then diluted with aqueous NaHCO₃ solution. After removal of the methanol under reduced pressure, the residue is extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts are dried and the solvent is removed. The residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0 → 8:1).

Yield: 0.08 g (69% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 491 [M+NH₄]⁺

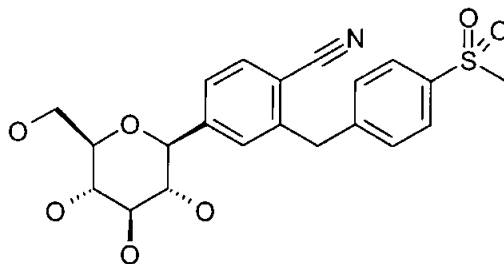
Example 244-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methylsulfinyl-benzyl)-benzonitrile

35% Hydrogen peroxide in water (48 μL) is added to 4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methylsulfonyl-benzyl)-benzonitrile (83 mg) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (2 mL). The resulting solution is stirred at ambient temperature for 1 h and then quenched by the addition of aqueous Na₂S₂O₃ solution and aqueous NaHCO₃ solution. The organic phase is separated and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulfate and the solvent is removed. The residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0 → 5:1).

Yield: 24 mg (28% of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺

Example 25



5

4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methylsulfonyl-benzyl)-benzonitrile

3-Chloroperoxybenzoic acid (70%, 0.14 g) is added to 4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-methylsulfonyl-benzyl)-benzonitrile (100 mg) in dichloromethane (2 mL) chilled in an ice-bath. The cooling bath is removed and the resulting solution is stirred at ambient temperature for 1 h. After the addition of aqueous Na₂S₂O₃ solution and aqueous NaHCO₃ solution, the organic phase is separated and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulfate and the solvent is removed. The residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol 1:0 → 8:1).

10

Yield: 68 mg (63% of theory)

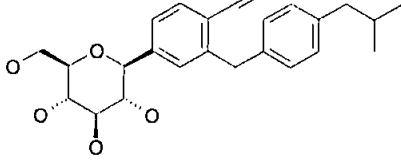
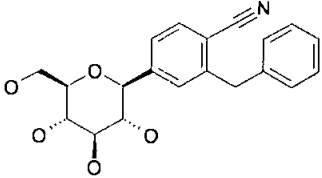
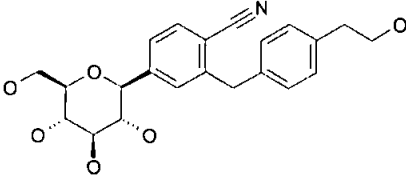
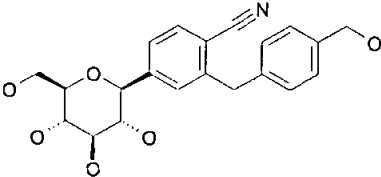
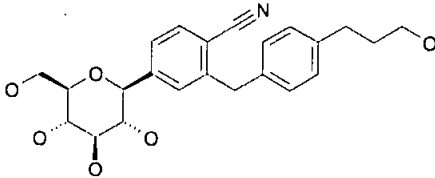
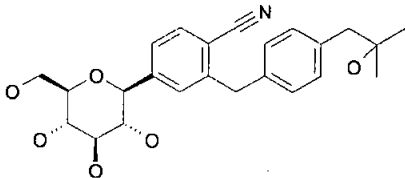
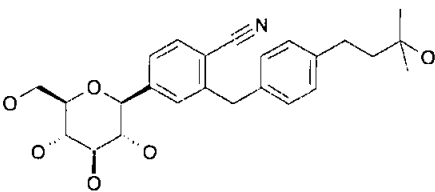
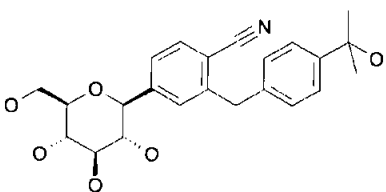
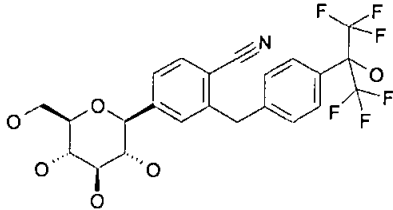
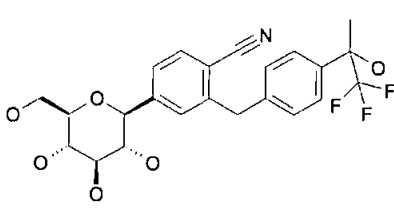
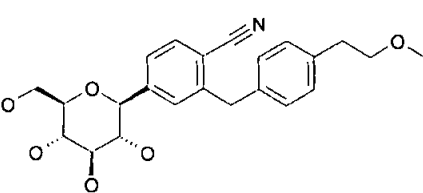
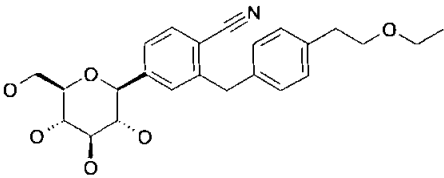
15

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 451 [M+NH₄]⁺

The following compounds may also be prepared analogously to the above-mentioned Examples or other methods known from the literature:

20

Ex.	Structure	Ex.	Structure
26		27	

28		29	
30		31	
32		33	
34		35	
36		37	
38		39	

40		41	
42		43	
44		45	
46			

Some examples of formulations will now be described in which the term "active substance" denotes one or more compounds according to the invention, including the prodrugs or salts thereof. In the case of one of the combinations with one or additional active substances as described previously, the term "active substance" also includes the additional active substances.

Example A

Tablets containing 100 mg of active substance

10 Composition:

1 tablet contains:

active substance	100.0 mg
lactose	80.0 mg
corn starch	34.0 mg

polyvinylpyrrolidone	4.0 mg
magnesium stearate	2.0 mg
	220.0 mg

5 Method of Preparation:

The active substance, lactose and starch are mixed together and uniformly moistened with an aqueous solution of the polyvinylpyrrolidone. After the moist composition has been screened (2.0 mm mesh size) and dried in a rack-type drier at 50°C it is screened again (1.5 mm mesh size) and the lubricant is added. The finished mixture is compressed to form tablets.

10 Weight of tablet: 220 mg

Diameter: 10 mm, biplanar, faceted on both sides and notched on one side.

Example BTablets containing 150 mg of active substance15 Composition:

1 tablet contains:

	active substance	150.0 mg
	powdered lactose	89.0 mg
	corn starch	40.0 mg
20	colloidal silica	10.0 mg
	polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
	magnesium stearate	1.0 mg
		300.0 mg

25 Preparation:

The active substance mixed with lactose, corn starch and silica is moistened with a 20% aqueous polyvinylpyrrolidone solution and passed through a screen with a mesh size of 1.5 mm. The granules, dried at 45°C, are passed through the same screen again and mixed with the specified amount of magnesium stearate. Tablets are pressed from the mixture.

30 Weight of tablet: 300 mg

die: 10 mm, flat

Example CHard gelatine capsules containing 150 mg of active substance35 Composition:

1 capsule contains:

active substance	150.0 mg
------------------	----------

corn starch (dried)	approx.	180.0 mg
lactose (powdered)	approx.	87.0 mg
magnesium stearate		3.0 mg
	approx.	420.0 mg

5

Preparation:

The active substance is mixed with the excipients, passed through a screen with a mesh size of 0.75 mm and homogeneously mixed using a suitable apparatus. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

- 10 Capsule filling: approx. 320 mg
 Capsule shell: size 1 hard gelatine capsule.

Example D

Suppositories containing 150 mg of active substance

15 Composition:

1 suppository contains:

- | | |
|---|------------|
| active substance | 150.0 mg |
| polyethyleneglycol 1500 | 550.0 mg |
| polyethyleneglycol 6000 | 460.0 mg |
| 20 polyoxyethylene sorbitan monostearate | 840.0 mg |
| | 2,000.0 mg |

Preparation:

- After the suppository mass has been melted the active substance is homogeneously distributed therein and the melt is poured into chilled moulds.
- 25

Example E

Ampoules containing 10 mg active substance

Composition:

- | | |
|-------------------------------|----------------|
| 30 active substance | 10.0 mg |
| 0.01 N hydrochloric acid q.s. | |
| double-distilled water | ad 2.0 ml |

Preparation:

- 35 The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 2 ml ampoules.

Example FAmpoules containing 50 mg of active substanceComposition:

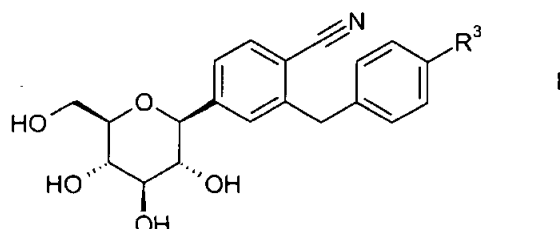
	active substance		50.0 mg
5	0.01 N hydrochloric acid q.s.		
	double-distilled water	ad	10.0 ml

Preparation:

- The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 10 ml ampoules.

Claims

1. Glucopyranosyl-substituted benzonitrile derivative of formula I



wherein

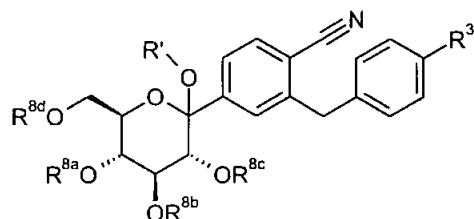
- R^3 denotes hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, iodine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, 3-methyl-but-1-yl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 1-hydroxy-cyclopropyl, 1-hydroxy-cyclobutyl, 1-hydroxy-cyclopentyl, 1-hydroxy-cyclohexyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 2-hydroxy-ethyl, hydroxymethyl, 3-hydroxy-propyl, 2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, 3-hydroxy-3-methyl-but-1-yl, 1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-methyl-ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl, 2-methoxy-ethyl, 2-ethoxy-ethyl, hydroxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-methoxy-ethoxy, methylsulfonyl, methylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfinyl, ethylsulfonyl, trimethylsilyl or cyano,
- or a derivative thereof wherein one or more hydroxyl groups of the β -D-glucopyranosyl group are acylated with groups selected from (C₁₋₁₈-alkyl)carbonyl, (C₁₋₁₈-alkyl)oxycarbonyl, phenylcarbonyl and phenyl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl;
- including tautomers, stereoisomers thereof or mixtures thereof; and physiologically acceptable salts thereof.
2. Glucopyranosyl-substituted benzonitrile derivative according to claim 1 characterized in that the hydrogen atom of the hydroxyl group O-6 of the β -D-glucopyranosyl-group is replaced by a group selected from among (C₁₋₈-alkyl)carbonyl, (C₁₋₈-alkyl)oxycarbonyl and phenylcarbonyl, or a physiologically

acceptable salt thereof.

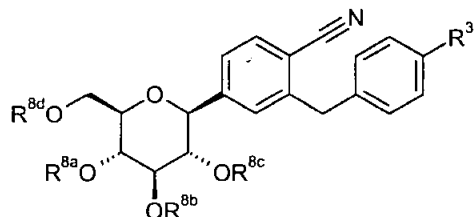
3. Physiologically acceptable salts of the compounds according to claim 1 or 2 with inorganic or organic acids.
- 5 4. Pharmaceutical composition, comprising a compound according to claim 1 or 2 or a physiologically acceptable salt according to claim 3, optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.
- 10 5. Use of at least one compound according to claim 1 or 2 or a physiologically acceptable salt according to claim 3 for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the treatment or prevention of diseases or conditions which can be influenced by inhibiting the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT.
- 15 6. Use of at least one compound according to claim 1 or 2 or a physiologically acceptable salt according to claim 3 for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the treatment or prevention of one or more metabolic disorders.
- 20 7. Use according to claim 6, characterised in that the metabolic disorder is selected from the group consisting of type 1 and type 2 diabetes mellitus, complications of diabetes, metabolic acidosis or ketosis, reactive hypoglycaemia, hyperinsulinaemia, glucose metabolic disorder, insulin resistance, metabolic syndrome, dyslipidaemias of different origins, atherosclerosis and related diseases, obesity, high blood pressure, chronic heart failure, oedema and hyperuricaemia.
- 25 8. Use of at least one compound according to claim 1 or 2 or a physiologically acceptable salt according to claim 3 for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT2.
- 30 9. Use of at least one compound according to claim 1 or 2 or a physiologically acceptable salt according to claim 3 for preparing a pharmaceutical composition for preventing the degeneration of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells.
- 35 10. Use of at least one compound according to claim 1 or 2 or a physiologically acceptable salt according to claim 3 for preparing a pharmaceutical composition for

preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof.

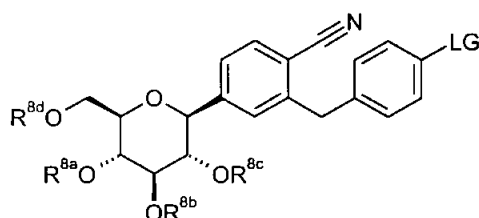
11. Use of at least one compound according to claim 1 or 2 or a physiologically acceptable salt according to claim 3 for preparing diuretics and/or antihypertensives.
12. Glucopyranosyl-substituted benzonitrile derivative of formula II, III, i.1, i.2, i.3, i.4, i.5 or i.6



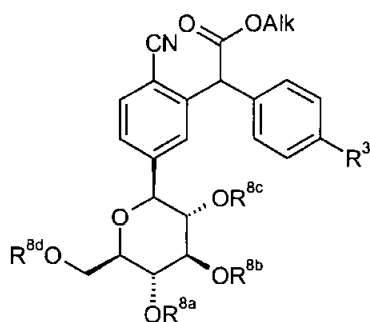
II



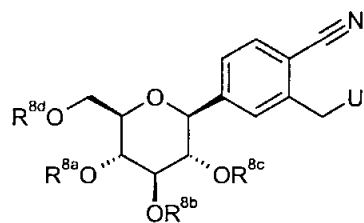
III



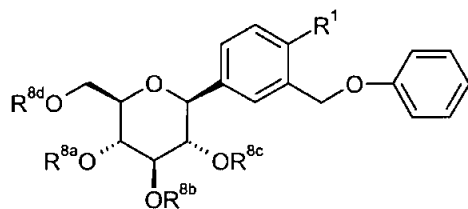
i.1



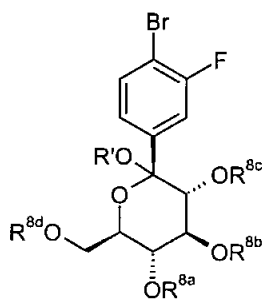
i.2



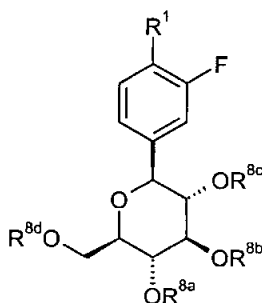
i.3



i.4



i.5



i.6

wherein

R³ is defined as in claim 1 and

R' denotes H, C₁₋₄-alkyl, (C₁₋₁₈-alkyl)carbonyl, (C₁₋₁₈-alkyl)oxycarbonyl, arylcarbonyl or aryl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl, wherein the alkyl or aryl groups may be mono- or polysubstituted by halogen;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} independently of one another denote hydrogen or an allyl group, a benzyl group, a (C₁₋₄-alkyl)carbonyl, (C₁₋₄-alkyl)oxycarbonyl, arylcarbonyl, aryl-(C₁₋₃-alkyl)-carbonyl and aryl-(C₁₋₃-alkyl)-oxycarbonyl or a R^aR^bR^cSi group or a ketal or

acetal group, particularly an alkylidene or arylalkylidene ketal or acetal group, while in each case two adjacent groups R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} may form a cyclic ketal or acetal group or a 1,2-di(C_{1-3} -alkoxy)-1,2-di(C_{1-3} -alkyl)-ethylene bridge, while the above-mentioned ethylene bridge forms, together with two oxygen atoms and the two

5 associated carbon atoms of the pyranose ring, a substituted dioxane ring, particularly a 2,3-dimethyl-2,3-di(C_{1-3} -alkoxy)-1,4-dioxane ring, and while alkyl, allyl, aryl and/or benzyl groups may be mono- or polysubstituted by halogen or C_{1-3} -alkoxy, and while benzyl groups may also be substituted by a di-(C_{1-3} -alkyl)amino group; and

10 R^a , R^b , R^c independently of one another denote C_{1-4} -alkyl, aryl or aryl- C_{1-3} -alkyl, wherein the aryl or alkyl groups may be mono- or polysubstituted by halogen;

while by the aryl groups mentioned in the definition of the above groups are meant

15 phenyl or naphthyl groups, preferably phenyl groups; and

Alk denotes C_{1-4} -alkyl; and

20 R^1 denotes chlorine, bromine, cyano, carboxy, carboxylic ester, carboxamide or a derivative thereof, a boron or silyl group, a protected or masked aldehyde group, or a protected or masked amino group, preferably R^1 denotes Br or CN; and

LG denotes a leaving group such as Br, I or $-O-(SO_2)-CF_3$; and

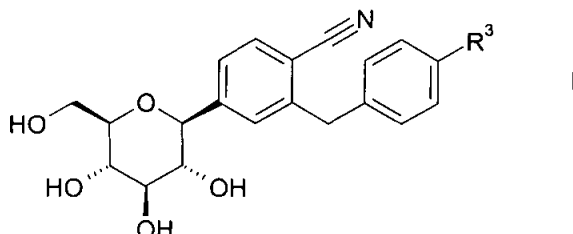
25 U denotes Cl, Br, I, $-O-CO-C_{1-4}$ -alkyl, $-O-C(=O)-O-C_{1-4}$ -alkyl or $-OPO(O-C_{1-4}-alkyl)_2$;

including tautomers, stereoisomers thereof or mixtures thereof; and physiologically acceptable salts thereof.

30

Derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de este tipo, su uso y procedimiento para su fabricación

- 5 La presente invención se refiere a derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de la fórmula general I



- 10 en donde el grupo R^3 se define aquí en lo que sigue, incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I según la invención, así como al uso de un compuesto según la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos metabólicos. Además, la invención se refiere a procedimientos para preparar una composición farmacéutica, así como a un compuesto según la invención.

En la bibliografía, los compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2 han sido propuestos para el tratamiento de enfermedades, en particular la diabetes.

- 20 Grupos aromáticos sustituidos con glucopiranosilo y la preparación de los mismos y su posible actividad en calidad de inhibidores de SGLT2 son conocidos por la solicitud internacional WO 2005/092877 y las publicaciones citadas en la misma.

Objetivo de la invención

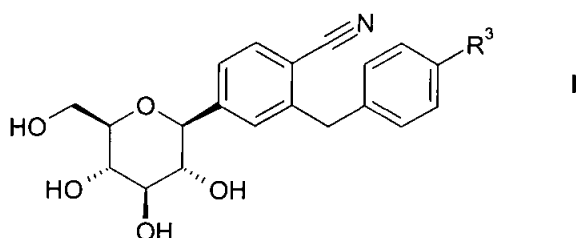
- 25 El propósito de la presente invención es encontrar nuevos derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo, particularmente aquellos que son activos con respecto al cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, particularmente SGLT2. Un objetivo adicional de la presente invención es descubrir derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo que tengan un efecto inhibitor mejorado sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2 *in vitro* y/o *in vivo* comparado con compuestos conocidos y estructuralmente similares y/o que tengan mejores propiedades farmacológicas o farmacocinéticas.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que sean adecuadas para la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos, en particular la diabetes.

Otros objetivos de la presente invención serán evidentes para los expertos como resultado directo de los comentarios anteriores y siguientes.

Objeto de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de fórmula I



en la que

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, iso-butilo, terc.-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroxi-ciclohexilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxi-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxilo, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo o ciano,

o un derivado de los mismos, en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (alquil C_{1-18})carbonilo, (alquil C_{1-18})oxycarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C_{1-3})-carbonilo; incluidos sus tautómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos; y sus sales fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales fisiológicamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibitor del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2. Además, los compuestos según la invención pueden tener un efecto inhibitor sobre el cotransportador de

glucosa dependiente de sodio SGLT1. En comparación con un posible efecto inhibitor sobre SGLT1, los compuestos según la invención inhiben preferiblemente SGLT2 de forma selectiva.

La presente invención también se refiere a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, que contienen al menos un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente aceptable según la invención, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o estados que puedan verse influenciados por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2.

Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento de uno o más trastornos metabólicos.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una de las sales fisiológicamente aceptables del mismo para preparar una composición farmacéutica para prevenir la degeneración de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de células beta pancreáticas.

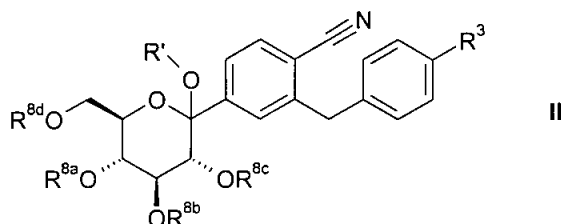
En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una de las sales fisiológicamente aceptables del mismo para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o estados atribuidos a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente que lo necesite.

Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2.

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la invención, que se caracteriza porque un compuesto de acuerdo con la invención, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, se incorpora en uno o más vehículos y/o diluyentes inertes mediante un método no químico.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general I según la invención, que se caracteriza porque

a) con el fin preparar compuestos de fórmula general I que se definen como se indica en lo que antecede y en lo sucesivo,
un compuesto de fórmula general II



en la que

R' significa H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, en donde los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o polisustituídos con halógeno;

R^{8a}, R^{8b},

R^{8c}, R^{8d}, independientemente entre sí, significan hidrógeno o un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo (alquil C₁₋₄)carbonilo, (alquil C₁₋₄)oxicarbonilo, arilcarbonilo, aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo y aril-(alquil C₁₋₃)-oxicarbonilo, o significan un grupo R^aR^bR^cSi o un grupo cetal o acetal, particularmente un grupo alquilideno o arilalquilideno cetal o acetal, mientras que en cada caso dos grupos R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} adyacentes pueden formar un grupo cetal o acetal cíclico o un puente 1,2-di(alcoxi C₁₋₃)-1,2-di(alquil C₁₋₃)-etileno, mientras que las formas de puente etileno mencionadas anteriormente, junto con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo piranosa, pueden formar un anillo dioxano sustituido, particularmente un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxi C₁₋₃)-1,4-dioxano, y mientras que los grupos alquilo, alilo, arilo y/o bencilo pueden estar mono- o polisustituídos con halógeno o alcoxi C₁₋₃, y mientras que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C₁₋₃)-amino; y

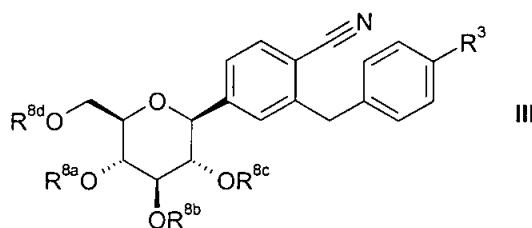
R^a, R^b, R^c, independientemente entre sí, significan alquilo C₁₋₄, arilo o aril-(alquilo C₁₋₃), en donde los grupos arilo o alquilo pueden estar mono- o polisustituídos con halógeno;

mientras que por los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos se quieren dar a entender grupos fenilo o naftilo, preferiblemente grupos fenilo;

y en donde el grupo R³ se define como antes en esta memoria y como aquí en lo que sigue; se hace reaccionar con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted, mientras que cualesquiera grupos protectores presentes se escinden simultánea o posteriormente; o

b) con el fin de preparar compuestos de fórmula general I,

un compuesto de fórmula general III



en donde R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} y R³ se definen como antes en esta memoria y como aquí en lo que sigue, con la condición de que al menos un sustituyente seleccionado de R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} no sea hidrógeno;

10 se escinden los grupos protectores R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} que no sean hidrógeno; y
si se desea, un compuesto de fórmula general I, así obtenido, se convierte mediante acilación en un correspondiente compuesto de acilo de fórmula general I, y/o
si es necesario, cualquier grupo protector utilizado en las reacciones descritas anteriormente se escinde y/o

15 si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se separa en sus estereoisómeros y/o

si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se convierte en sus sales, en particular, para un uso farmacéutico, en sus sales fisiológicamente aceptables.

20 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a nuevos compuestos intermedios según se describen en los esquemas de reacción en la parte experimental que aparece aquí en lo que sigue.

Descripción detallada de la invención

25 Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular los compuestos, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos, se refieren a derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de fórmula general I según se define antes en esta memoria y aquí en lo que sigue, o derivados de los mismos, incluidos tautómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos, y sus sales fisiológicamente aceptables.

30 En lo que sigue se describen formas de realización preferidas alternativas de la presente invención:

De acuerdo con una primera forma de realización de la presente invención R³ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-

butilo, iso-butilo, terc.-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxi-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 5 hidroxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo o ciano.

De acuerdo con una segunda forma de realización de la presente invención R³ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo 10 o ciano.

De acuerdo con una tercera forma de realización de la presente invención R³ significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, iso-butilo, terc.-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxi-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3- 15 hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo ó 2-etoxi-etilo.

De acuerdo con una cuarta forma de realización de la presente invención R³ significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, iso-butilo, terc.-butilo, 3-metil-but-1-ilo, difluorometilo, trifluorometilo o pentafluoroetilo.

De acuerdo con una quinta forma de realización de la presente invención R³ significa 20 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

De acuerdo con una sexta forma de realización de la presente invención R³ significa 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo ó 1-hidroxi-ciclohexilo.

De acuerdo con una séptima forma de realización de la presente invención R³ 25 significa 2-hidroxi-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo ó 2-etoxi-etilo.

De acuerdo con una octava forma de realización de la presente invención R³ significa 2-hidroxi-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo ó 1-hidroxi-1-metil-etilo.

De acuerdo con una novena forma de realización de la presente invención R³ 30 significa hidroxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi o ciano.

De acuerdo con una décima forma de realización de la presente invención R³ significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo o pentafluoroetilo.

Preferiblemente, todos los grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están no 35 sustituidos o solamente el grupo hidroxilo O-6 del grupo β -D-glucopiranosilo está sustituido como se define. Sustituyentes preferidos se seleccionan de (alquil C₁₋₈)carbonilo, (alquil

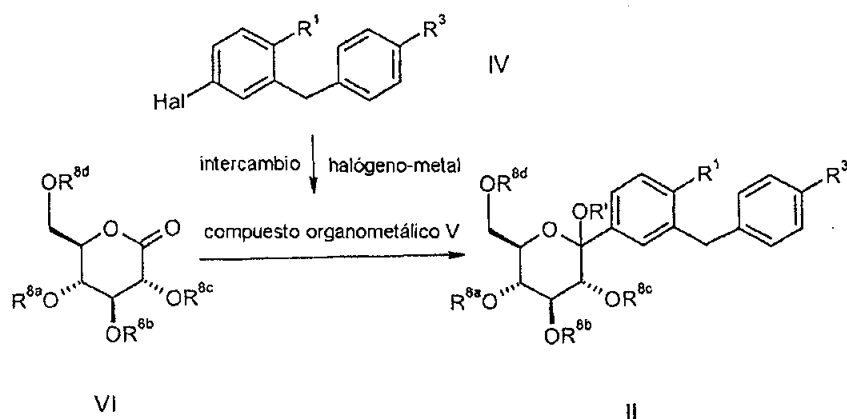
C₁₋₈)oxycarbonilo y fenilcarbonilo. Sustituyentes incluso más preferidos se seleccionan de acetilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo, en particular acetilo y etoxycarbonilo.

La nomenclatura en las fórmulas estructurales usadas antes y en lo sucesivo, en las que un enlace de un sustituyente de un grupo cíclico tal como, por ejemplo, un anillo fenilo, se muestra hacia el centro del grupo cíclico, indica, a menos que se especifique lo contrario, que este sustituyente puede estar unido a cualquier posición libre del grupo cíclico que porta un átomo de H.

Los compuestos según la invención pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis conocidos en principio. Preferiblemente, los compuestos se obtienen mediante los siguientes métodos según la invención que se describen con más detalle a continuación.

Los derivados de glucosa de fórmula II según la invención pueden sintetizarse a partir de D-gluconolactona o su derivado, añadiendo el compuesto de bencilbenceno deseado en forma de un compuesto organometálico (Esquema 1).

Esquema 1: Adición de un Compuesto Organometálico a una Gluconolactona



La reacción según el Esquema 1 se lleva a cabo, preferiblemente, comenzando a partir de un compuesto de bencilbenceno halogenado de fórmula general IV, en la que Hal significa cloro, bromo o yodo. R¹ en el Esquema 1 significa ciano o un grupo que se puede convertir subsiguientemente en un grupo ciano tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o uno de sus derivados, un grupo boro o sililo, una función aldehído protegida o enmascarada tal como, p. ej., acetal o tiazol, o una funcionalidad amino protegida o enmascarada tal como, p. ej., nitro. El reactivo de Grignard o de litio de bencilbenceno (V) se puede preparar a partir del correspondiente bencilbenceno IV clorado, bromado o yodado a través de la denominada reacción de intercambio halógeno-metal o insertando el metal en el enlace carbono-halógeno. El intercambio halógeno-metal para

sintetizar el correspondiente compuesto de litio V se puede llevar a cabo, por ejemplo, con un compuesto de organolitio, tal como, p. ej., n-, sec- o terc.-butil-litio. El compuesto de magnesio análogo también se puede generar mediante un intercambio halógeno-metal con un reactivo de Grignard adecuado tal como, p. ej., bromuro o cloruro de isopropil- o sec-

5 butil-magnesio, o diisopropil- o di-sec.-butilmagnesio sin o con la presencia de una sal adicional tal como, p. ej., cloruro de litio, que puede acelerar el proceso de metalación; el compuesto de organomagnesio transmetalante específico también se puede generar in situ a partir de precursores adecuados (véase. p. ej., *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396-3399 y *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 165-169 y referencias citadas en ellas). Además, también se

10 pueden emplear complejos de compuestos de organomagnesio que resultan de combinar, p. ej., cloruro o bromuro de butilmagnesio o cloruro o bromuro de isopropilmagnesio y butil-litio (véase, p. ej. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594-2596 y *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4841-4844 y referencias citadas en ellas). Las reacciones de intercambio halógeno-metal se llevan a cabo preferiblemente entre 40 °C y -100 °C, de

15 modo particularmente preferible entre 10 °C y -80 °C, en un disolvente inerte o mezclas de las mismas, tal como, por ejemplo, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, hexano, dimetilsulfóxido, diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos derivatizados de magnesio o litio, así obtenidos, se pueden transmetalizar opcionalmente con sales de metales, tales como por ej., tricloruro de cerio, cloruro o bromuro de cinc, cloruro o bromuro

20 de indio, para formar compuestos organometálicos (V) alternativos, adecuados para la adición. Como alternativa, el compuesto organometálico V también puede prepararse insertando un metal en el enlace carbono-halógeno del compuesto haloaromático IV. El litio o el magnesio son metales elementales adecuados para esta transformación. La inserción se puede conseguir en disolventes, tales como, p. ej., dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano,

25 tolueno, hexano, dimetilsulfóxido y sus mezclas, a temperaturas que oscilan de -80 a 100 °C, preferiblemente a -70 hasta 40 °C. En los casos en los que no tiene lugar una reacción espontánea, podría ser necesaria una activación previa del metal, tal como, p. ej., tratamiento con 1,2-dibromoetano, yodo, cloruro de trimetilsililo, ácido acético, ácido clorhídrico y/o tratamiento con ultrasonidos. La adición del compuesto organometálico V a

30 gluconolactona o derivados de la misma (VI) se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 40 °C y -100 °C, de modo particularmente preferible a 0 hasta -80 °C, en un disolvente inerte o mezclas del mismo, para obtener el compuesto de fórmula II. Todas las reacciones que preceden se pueden realizar en aire, a pesar de que se prefiere la ejecución bajo una atmósfera de gas inerte tal como argón y nitrógeno. La reacción de metalación y/o

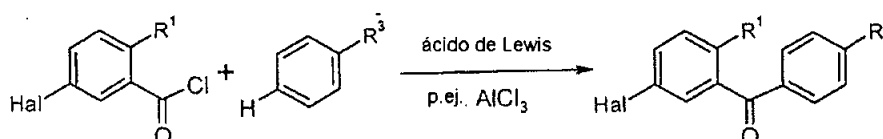
35 acoplamiento también se puede llevar a cabo en microrreactores y/o micromezcladores que permiten elevadas velocidades de intercambio; por ejemplo, de forma análoga a los procedimientos descritos en el documento WO 2004/076470. Disolventes adecuados para la

- adición del grupo fenilo V metalado a la gluconolactona VI apropiadamente protegida son, p. ej., dietiléter, dimetoxietano, benceno, tolueno, cloruro de metileno, hexano, tetrahidrofurano, dioxano, *N*-metilpirrolidona y sus mezclas. Las reacciones de adición se pueden llevar a cabo sin cualesquiera adyuvantes adicionales o, en el caso de participantes de
- 5 acoplamiento que reaccionan lentamente, en presencia de un promotor tal como, p. ej., $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ o Me_3SiCl (véase M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/Nueva York/Brisbane/Toronto/Singapur, 1994). Definiciones preferidas de los sustituyentes R^8 en el Esquema 1 son bencilo, bencilo, alilo, trialquilsililo sustituidos, de modo particularmente preferible trimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, 4-metoxibencilo y bencilo.
- 10 Si dos sustituyentes R^8 adyacentes están enlazados juntos, estos dos sustituyentes son preferiblemente parte de un bencilidenacetal, 4-metoxibencilidenacetal, isopropilcetal o constituyen un dioxano con 2,3-dimetoxi-butileno, el cual está enlazado a través de las posiciones 2 y 3 del butano con los átomos de oxígeno adyacentes de la piranosa. El grupo R' significa preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo o alquilo C_{1-4} -
- 15 carbonilo, de manera particularmente preferible hidrógeno, metilo o etilo. El grupo R' se introduce después de la adición del compuesto organometálico V o un derivado del mismo, a la gluconolactona VI. Si R' es igual a hidrógeno o alquilo C_{1-4} , la solución de reacción se trata con un alcohol tal como, p. ej., metanol o etanol o agua en presencia de un ácido tal como, p. ej., ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido
- 20 trifluoroacético o ácido clorhídrico. R' también se puede fijar después de la preparación del compuesto hidrogenado II haciendo reaccionar el grupo hidroxilo anómero con un electrófilo adecuado tal como, p. ej., yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, yoduro de etilo, sulfato de dietilo, cloruro de acetilo o anhídrido acético, en presencia de una base tal como, p. ej., trietilamina, etildisopropilamina, carbonato de sodio o potasio o cesio, hidróxido de sodio o
- 25 potasio o cesio. El grupo hidroxilo también se puede desprotonar antes de la adición del electrófilo, por ej. con hidruro de sodio. Durante la instalación de R' los grupos protectores R^8 se pueden escindir si son lábiles bajo las condiciones de reacción empleadas, dando como resultado el compuesto correspondientemente protonado, es decir el compuesto II, en el que R^8 es igual a H.
- 30 La síntesis del compuesto haloaromático de fórmula IV puede realizarse utilizando transformaciones convencionales en la química orgánica, o al menos mediante métodos conocidos en la bibliografía especializada en síntesis orgánica (véase, entre otros, J. March, *Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4ª edición, John Wiley & Sons, Chichester/Nueva York/Brisbane/Toronto/Singapur, 1992 y la bibliografía citada en
- 35 esta publicación). De forma más específica, el uso de metales de transición y compuestos organometálicos para la síntesis de compuestos aromáticos se ha detallado en diferentes monografías (véase, por ejemplo, L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruijsse,

Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis, Springer-Verlag, Berlín/Heidelberg, 1998; M. Schlosser, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, Chichester/Nueva York/Brisbane/Toronto/Singapur, 1994; P.J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997 y referencias citadas en
5 ese documento). Las estrategias de síntesis descritas a continuación proporcionan una demostración de esto, a título de ejemplo. Además, la parte de aglicona se puede ensamblar también con el resto piranosa ya presente, utilizando los mismos enfoques de síntesis.

Esquema 2: Síntesis del Fragmento de Diarilcetona

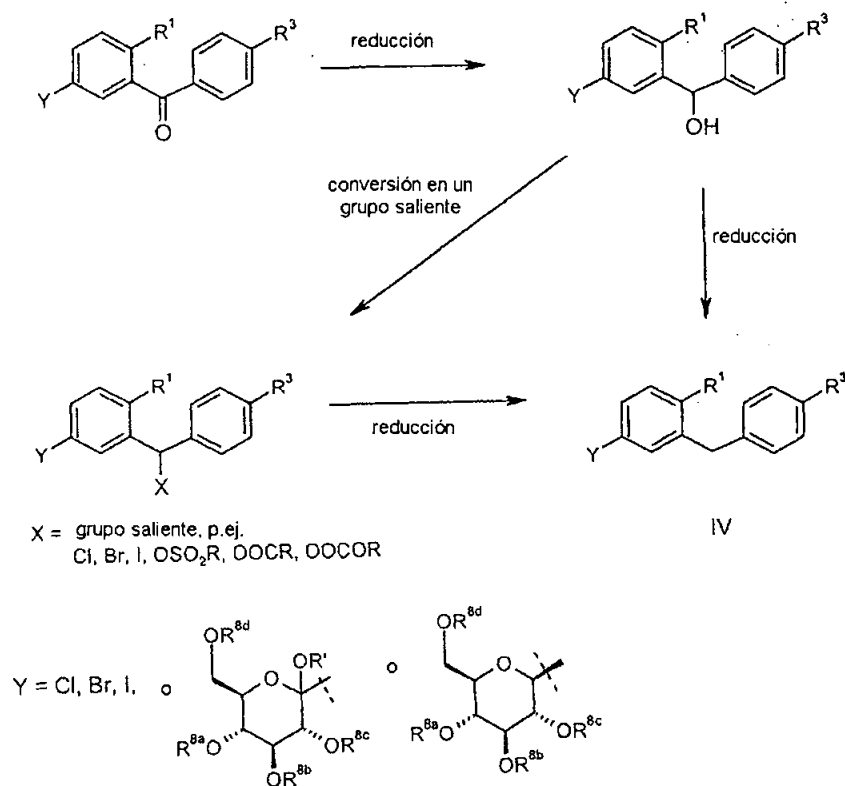
10



El Esquema 2 muestra la preparación de un compuesto precursor que puede servir para la síntesis del compuesto haloaromático de fórmula IV, comenzando a partir de un cloruro de benzoilo y un segundo grupo aromático, aplicando condiciones de acilación de
15 Friedel-Crafts o sus variaciones. R¹ en el Esquema 2 significa ciano o un grupo que se puede convertir subsiguientemente en un grupo ciano tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o uno de sus derivados, una función aldehído protegida o enmascarada tal como, p. ej., tioacetal o tiazol, o una funcionalidad amino protegida o enmascarada tal como, p. ej., nitro. Esta reacción clásica tiene un amplio campo de
20 sustratos y se lleva a cabo habitualmente en presencia de un catalizador que se utiliza en cantidades catalíticas o estequiométricas tal como, por ejemplo, AlCl₃, FeCl₃, yodo, hierro, ZnCl₂, ácido sulfúrico, o ácido trifluorometanosulfónico. En lugar del cloruro de benzoilo también se puede utilizar el correspondiente ácido carboxílico, anhídrido, éster o benzonitrilo. Las reacciones se realizan preferentemente en hidrocarburos clorados tales
25 como, por ejemplo, diclorometano y 1,2-dicloroetano a temperaturas de -30°C a 120°C, preferiblemente de 30°C a 100°C. Sin embargo, también son posibles reacciones exentas de disolvente o reacciones en un horno de microondas.

30

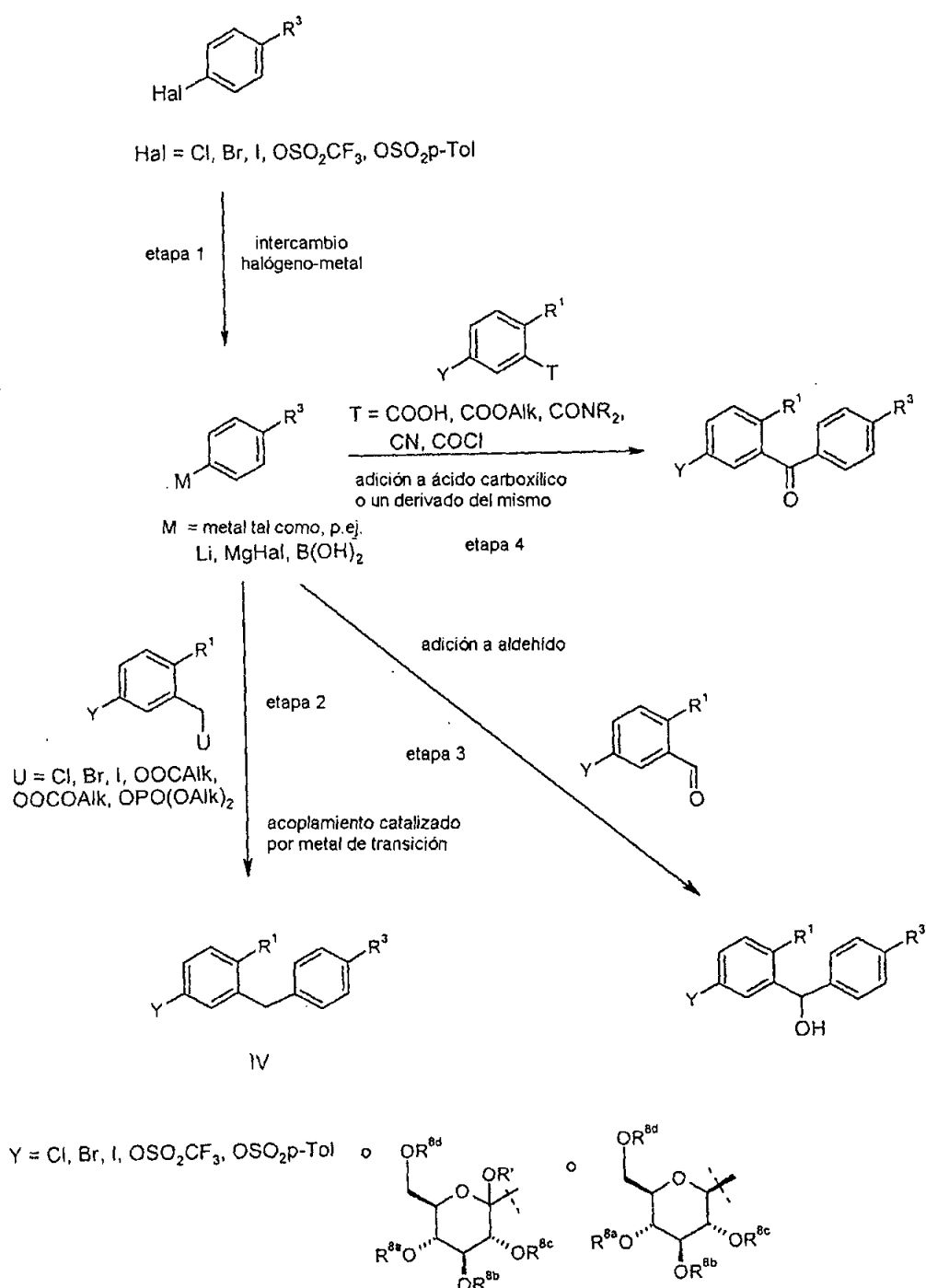
Esquema 3: Reducción de Diarilcetonas y Diarilmetanoles en Diarilmetanos



- En el Esquema 3 el sustituyente R significa alquilo C₁₋₃ o arilo y R¹ significa ciano o un grupo que se puede convertir subsiguientemente en un grupo ciano tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o uno de sus derivados, un grupo boro o sililo, una función aldehído protegida o enmascarada tal como, p. ej., acetal o tiazol, o una función amino protegida o enmascarada tal como, p. ej., nitro. Partiendo de la diarilcetona o del diarilmetanol, se puede obtener el diarilmetano en una o dos etapas de reacción. La diarilcetona puede reducirse al diarilmetano en dos etapas a través del correspondiente difenilmetanol, o en una etapa. En la variante de dos etapas, la cetona se reduce con un agente reductor tal como, por ejemplo, un hidruro metálico tal como, por ejemplo, NaBH₄, LiAlH₄ o iBu₂AlH para formar el alcohol. El alcohol resultante se puede convertir en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, BF₃*OEt₂, InCl₃ o AlCl₃ o un ácido de Brønsted tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético o ácido acético con un agente reductor tal como, p. ej., Et₃SiH, NaBH₄ o Ph₂SiClH en el difenilmetano deseado. El procedimiento en una etapa que comienza a partir de la cetona para obtener el difenilmetano puede realizarse, por ejemplo, con un silano como por ejemplo Et₃SiH, un borohidruro tal como, por ejemplo, NaBH₄, o un hidruro de aluminio tal como LiAlH₄ en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted tal como, por ejemplo, BF₃*OEt₂,

- tris(pentafluorofenil)borano, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, cloruro de aluminio o InCl_3 . Las reacciones se realizan preferiblemente en disolventes tales como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano, tolueno, o acetonitrilo, o mezclas de los mismos, a temperaturas de -30°C a 150°C , preferiblemente de 20°C a 100°C . Las
- 5 reducciones con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición tal como, por ejemplo, Pd sobre carbón vegetal, siendo posibles otros métodos de síntesis. También son posibles reducciones según Wolff-Kishner o sus variantes. La cetona se convierte, primeramente, con hidrazina o su derivado tal como, por ejemplo, 1,2-bis(terc-butildimetilsilil)hidrazina, en la hidrazona que se degrada en condiciones de reacción
- 10 fuertemente básicas y calentando, para formar el difenilmetano y nitrógeno. La reacción puede realizarse en una etapa de reacción, o después del aislamiento de la hidrazona o su derivado en dos etapas de reacción separadas. Bases adecuadas incluyen, p. ej., KOH, NaOH o KOtBu en disolventes tales como, p. ej., etilenglicol, tolueno, DMSO, 2-(2-butoxi)etanol o terc.-butanol; también son posibles reacciones exentas de disolvente.
- 15 Las reacciones pueden realizarse a temperaturas entre 20°C y 250°C , preferiblemente entre 80°C y 200°C . Una alternativa a las condiciones básicas de la reducción de Wolff-Kishner es la reducción de Clemmensen, que se realiza bajo condiciones ácidas, que también puede utilizarse en la presente memoria. La función alcohol en el diarilmetanol también puede transformarse, en primer lugar, en un mejor grupo saliente tal como, p. ej., cloruro, bromuro,
- 20 yoduro, acetato, carbonato, fosfato o sulfato; la posterior etapa de reducción para formar el diarilmetano está ampliamente descrita en la bibliografía de química orgánica.

Esquema 4: Síntesis de la Unidad Diarilmetano y sus Posibles Compuestos Precursores



En el Esquema 4 R¹ significa ciano o un grupo que se puede convertir subsiguientemente en un grupo ciano tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o uno de sus derivados, un grupo boro o sililo, una función aldehído protegida o enmascarada tal como, p. ej., acetal o tiazol, o una función amino protegida o

enmascarada tal como, p. ej., nitro. El término "Alk" significa alquilo C_{1-4} y cada sustituyente R se selecciona, independientemente uno de otro, del grupo consistente en H, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} . El Esquema 4 esboza la síntesis de diarilmetanos y posibles compuestos precursores de los mismos, partiendo de un grupo fenilo metalado. Los compuestos

5 aromáticos sustituidos con litio o magnesio pueden sintetizarse a partir de compuestos aromáticos clorados, bromados o yodados mediante una reacción de intercambio de halógeno-metal con, por ejemplo, butil-litio, halogenuro de isopropilmagnesio, o diisopropilmagnesio, o mediante la inserción del metal elemental en el enlace halógeno-carbono. El correspondiente compuesto sustituido con boro tal como, por ejemplo, ácido

10 bórico, éster de ácido bórico o dialquilarilborano, es accesible a partir de estos grupos fenilo metalados mediante una reacción con un electrófilo de boro tal como, por ejemplo, éster de ácido bórico o su derivado. Además, el compuesto aromático borado también puede prepararse a partir del precursor halogenado o pseudohalogenado correspondiente y de un compuesto diboro o borano mediante un metal de transición, por ejemplo reacción

15 catalizada con paladio (véase por ejemplo *Tetrahedron Lett.* **2003**, pág. 4895-4898 y referencias citadas en ese documento). Los compuestos de fenilo sustituidos con litio o magnesio se añaden a los benzaldehídos (etapa 3) y ácidos benzoicos o sus derivados (etapa 4) tales como ésteres de ácido benzoico, benzamidas tales como, por ejemplo, de tipo Weinreb, benzonitrilos, o cloruros de benzoilo. Estas reacciones pueden realizarse,

20 principalmente, sin otro catalizador de metal de transición o la transmetalación de otro metal tal como, por ejemplo, cerio, indio o cinc; a veces, el uso de una de estas últimas alternativas resulta ventajoso. Pueden añadirse ácidos arilbóricos a benzaldehídos por medio de un catalizador de rodio formando el diarilmetanol respectivo (véase por ejemplo *Adv. Synth. Catal.* **2001**, págs. 343-350 y referencias citadas en ese documento). Además,

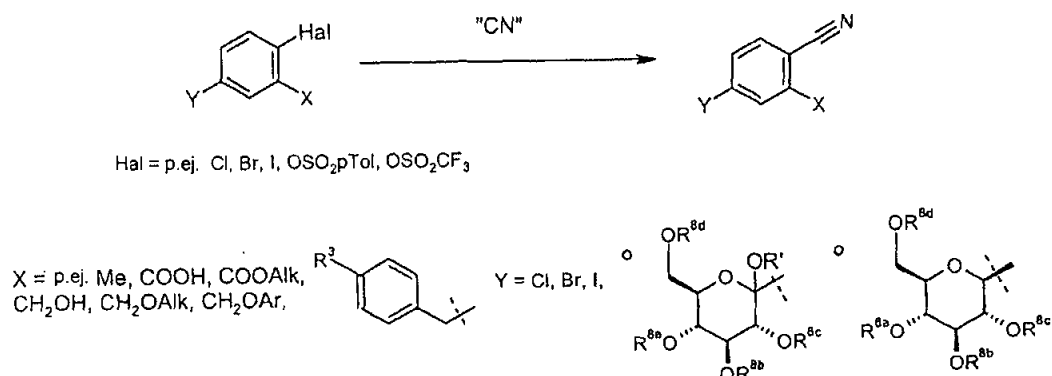
25 los ácidos arilbóricos, sus ésteres, los dialquilarilboranos o los ariltrifluoroboratos pueden acoplarse con cloruros de benzoilo, mediando un metal de transición tal como, por ejemplo, paladio, un complejo o una sal del mismo, produciendo diarilcetonas. Los grupos fenilo metalados pueden hacerse reaccionar con electrófilos de bencilo tales como cloruros, bromuros o yoduros de bencilo, produciendo diarilmetanos. Los compuestos de fenilo

30 derivatizados con litio o magnesio se hacen reaccionar de forma favorable, pero no siempre de modo necesario, en presencia de un metal de transición tal como, por ejemplo, cobre, hierro o paladio (véase, por ejemplo, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2871-2874 y las referencias citadas en esta publicación). La transmetalación a partir de litio o magnesio a, por ejemplo, boro, estaño, silicio o cinc produce, por ejemplo, los correspondientes ácidos bóricos aromáticos,

35 estannanos, silanos o compuestos de cinc, respectivamente, que pueden someterse a un acoplamiento con electrófilos de bencilo, por ejemplo halogenuros de bencilo, carbonatos, fosfatos, sulfonatos o ésteres carboxílicos. La reacción se realiza en presencia de un metal

de transición, p. ej. paladio, níquel, rodio, cobre o hierro (véase, p. ej., *Tetrahedron Lett.* **2004**, págs. 8225-8228 y *Org. Lett.* **2005**, págs. 4875-4878 y referencias citadas en ellos).

Esquema 5: Introducción del Resto Ciano



5

El Esquema 5 indica posibles vías para unir el resto ciano al grupo fenilo central en diversas etapas de la síntesis de las moléculas diana. El grupo ciano se puede introducir a través de una reacción de acoplamiento, mediada por un metal de transición, de una fuente de ciano apropiada tal como, p. ej., cianuro de sodio, potasio, cinc o cobre con un grupo fenilo halogenado o pseudo-halogenado. Catalizadores adecuados se pueden derivar de metales de transición tales como, p. ej., paladio, rodio, níquel, hierro o cobre, que se pueden utilizar en forma elemental tal como, p. ej., paladio sobre carbono, en forma de sales tales como, p. ej., cloruro, bromuro o acetato de paladio, o complejos con, p. ej., fosfinas tales como, p. ej., trifenilfosfina, tri-terc.-butilfosfina o dppf, o alquenos tales como, p. ej., dibencilidenacetona. El catalizador activo se puede generar in situ o antes de la adición a la mezcla de reacción. Pueden ser ventajosos aditivos tales como, p. ej., cinc como elemento o sal (véase *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1849-1853 y *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1815-1818 y referencias citadas en ellas). Otro enfoque viable para instalar la funcionalidad ciano es hacer reaccionar el correspondiente compuesto de cinc, magnesio o litio, accesible a partir del compuesto clorado, bromado o yodado a través de una reacción de intercambio de un metal halogenado o mediante inserción del metal respectivo en el enlace halógeno, con un electrófilo de ciano tal como, p. ej., cianuro de p-tolilsulfonilo, bromuro de cianógeno o cianato de 2-piridilo es otro enfoque viable para instalar la funcionalidad ciano (véase, p. ej. *Synth. Commun.* **1996**, 3709-3714 y referencias citadas en ella).

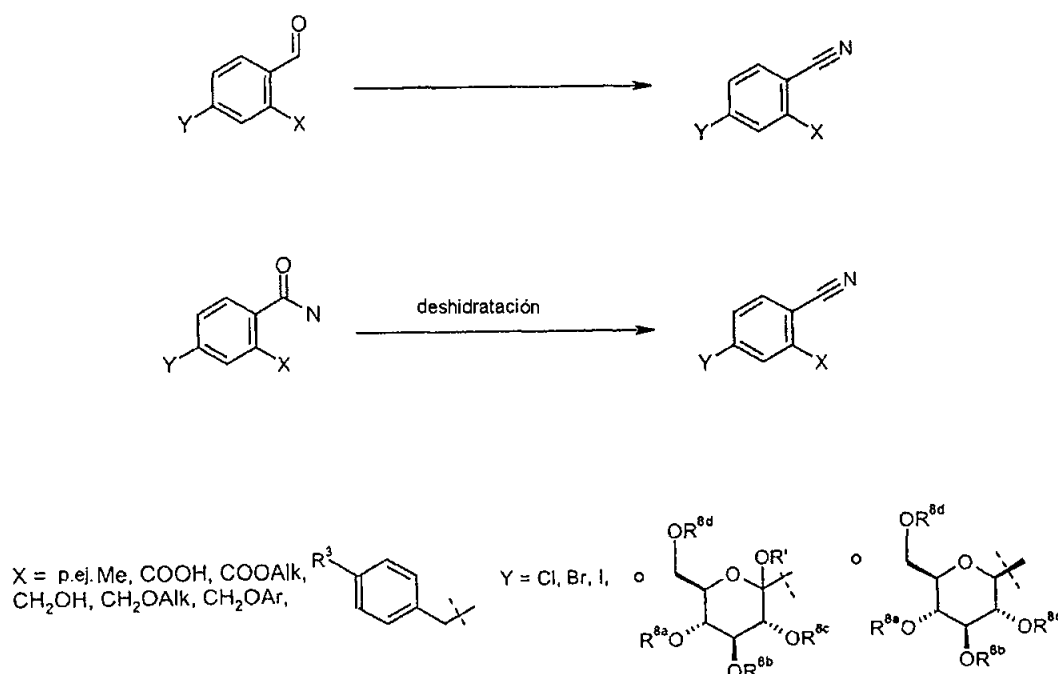
10

15

20

25

Esquema 6: Introducción del residuo ciano procedente del derivado de aldehído o ácido carboxílico

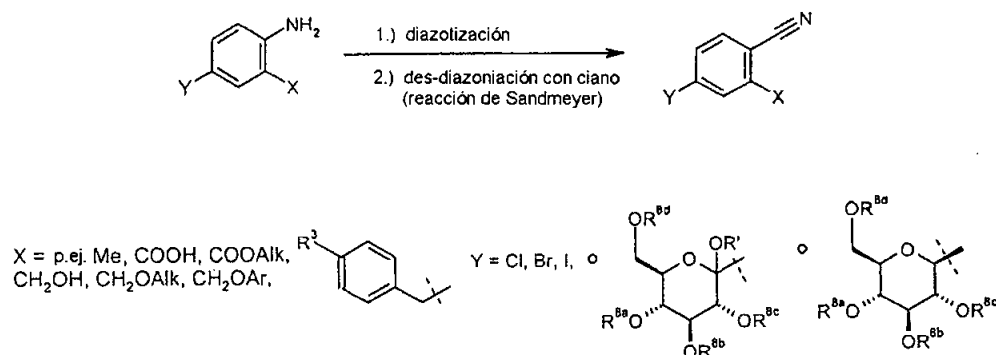


Una introducción alternativa del grupo ciano es la síntesis que comienza a partir de un aldehído o carboxamida (Esquema 6). La función aldehído en sí misma puede introducirse como tal, protegida o enmascarada. Los grupos protectores populares para la función aldehído son cetales, pero pueden usarse también otros grupos protectores (véase T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999). Las máscaras adecuadas para la función aldehído son, por ejemplo, olefinas y tiazoles. El aldehído se puede convertir en la función ciano utilizando, p. ej., hidroxilamina en combinación con, p. ej., ácido fórmico, ácido clorhídrico concentrado, ácido polifosfórico o piridina-tolueno. La oxima intermedia formada bajo estas condiciones de reacción se puede aislar antes de la deshidratación para suministrar el producto final. También se pueden utilizar reactivos de hidroxilamina alternativos tales como, p. ej., bistrifluoroacetilhidroxilamina y NH_2OSO_3 y se puede proporcionar el nitrilo sin reactivos adicionales. Reactivos adicionales aplicables son, p. ej., $\text{NH}_4\text{PO}_4\text{H}_2$ y nitropropano en ácido acético, azida de trimetilsililo o diimida de S,S-dimetilazufre.

También carboxamidas pueden ser precursores nitrilo adecuados. La conversión se puede llevar a cabo con agentes deshidratantes tales como, p. ej., ácido trifluoroacético, pentóxido de fósforo, POCl_3 , combinación de CCl_4 -fosfina, combinación de Cl_3COCl -amina, reactivo de Burgess, reactivo de Vilsmeier, SOCl_2 o cloruro cianúrico. Partiendo de la correspondiente

carboxamida monoalquilada, ácido carboxílico, éster o cloruro carboxílico también es factible la formación del nitrilo en un recipiente sin el aislamiento de cualquier producto intermedio.

Esquema 7: Introducción del residuo ciano procedente del precursor anilina

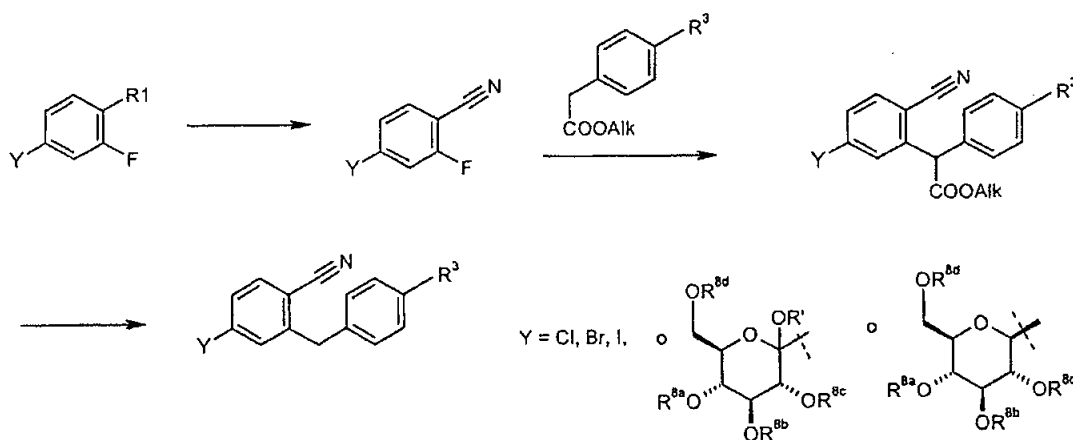


5

Un enfoque bien establecido para introducir la función nitrilo es la denominada reacción de Sandmeyer con cianuro de cobre y el correspondiente compuesto de diazonio, accesible a través de la diazotización del respectivo derivado de anilina. La síntesis de los compuestos de diazonio y su subsiguiente des-diazotización de ciano ha sido ampliamente documentada en la bibliografía de la química orgánica.

10

Esquema 8: Síntesis Alternativa de la Unidad de Diarilmetano



15

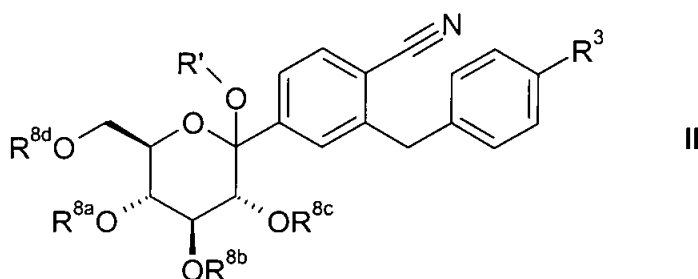
En el Esquema 8 se muestra un enfoque alternativo para la construcción de la Unidad de Diarilmetano. Hace uso de un benzonitrilo sustituido con fluoro en posición orto,

que está disponible en el comercio o se puede obtener por métodos antes mencionados. El benzonitrilo sustituido con fluoro en posición orto se hace reaccionar con un fenilacetato de alquilo sustituido con R^3 bajo condiciones básicas (véase, p. ej., J. Org. Chem. 55, 1990, 4817-4821; J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466) seguido de escisión del éster y

5 descarboxilación (véase, p. ej., J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466; Org. Prep. Proced. Int. 37, 2005, 550-555) o des-alcoxycarbonilación directa (véase, p. ej., J. Med. Chem. 46, 2003, 5249-5257; Angew. Chem. Int. Ed. 47, 2004, 6493-6496).

Para preparar los compuestos de fórmula general I, en el procedimiento a) según la invención, un compuesto de fórmula general II

10



en donde R^1 y R^3 son como se definen antes en esta memoria y R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} son como se definió aquí anteriormente y representan, independientemente

15 entre sí, por ejemplo, acetilo, pivaloilo, benzoilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, alilo, trialquilsililo, bencilo o bencilo sustituido, o en cada caso, dos grupos adyacentes R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} forman un bencilidenacetal o isopropilidencetal o un grupo 2,3-dimetoxi-butileno que está unido a través de las posiciones 2 y 3 del grupo butileno a los átomos de oxígeno del anillo piranosa, y forma con ellos un dioxano sustituido,

20 que puede obtenerse como se describió anteriormente, se hace reaccionar con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted.

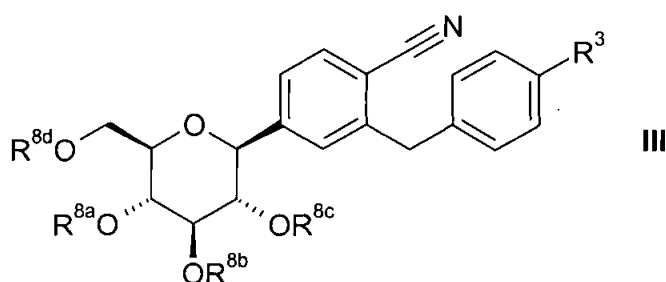
Los agentes reductores adecuados para la reacción incluyen por ejemplo silanos, tales como trietil-, tripropil-, triisopropil- o difenilsilano, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro de cinc, boranos, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio

25 o yoduro de samario. Las reducciones se realizan sin o en presencia de un ácido de Brønsted adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético o ácido acético, o un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro, trimetilsililtriflato, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, triflato de escandio o yoduro de cinc. Dependiendo del agente reductor y del ácido, la reacción puede

30 llevarse a cabo en un disolvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, hexano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etanol, agua o sus

mezclas, a temperaturas entre -60°C y 120°C. Una combinación particularmente adecuada de reactivos consiste, por ejemplo, en trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro, que se utiliza de forma conveniente en acetonitrilo o diclorometano a temperaturas entre -60°C y 60°C. Además, puede utilizarse hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o níquel-Raney, en disolventes tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, etanol, agua o ácido acético, para la transformación descrita.

Como alternativa, para preparar los compuestos de fórmula general I, según el procedimiento b) según la invención, en un compuesto de fórmula general III



en donde R³ se define como antes en esta memoria y

R^{8a} a R^{8d} significan uno de los grupos protectores definidos aquí anteriormente tal como, por ejemplo, un grupo acilo, arilmetilo, alilo, acetal, cetal o sililo, y que puede obtenerse, por ejemplo, mediante reducción del compuesto de fórmula II como se describió aquí anteriormente, se escinden los grupos protectores.

Se entiende que uno o varios de los grupos R^{8a} a R^{8d} pueden ser cambiados durante los procedimientos de síntesis antes mencionados.

Cualquier grupo protector de acilo utilizado se escinde, por ejemplo, de forma hidrolítica en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido, como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o de forma aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0°C y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10°C y 100°C. Un grupo trifluoroacetilo se escinde, preferiblemente, mediante un tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico, opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como ácido acético, a temperaturas entre 50 y 120°C, o mediante un tratamiento con una disolución de hidróxido de sodio, opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como tetrahidrofurano o metanol, a temperaturas entre 0°C y 50°C.

Cualquier grupo protector de acetal o cetal utilizado se escinde, por ejemplo, de forma hidrotrolítica en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o de forma aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0°C y 120°C, preferiblemente a 5 temperaturas entre 10°C y 100°C.

Un grupo trimetilsililo se escinde, por ejemplo, en agua, una mezcla acuosa de disolventes o un alcohol inferior, como metanol o etanol, en presencia de una base, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o metóxido de sodio. 10 En disolventes acuosos o alcohólicos, también resultan adecuados ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido acético. Para la escisión en disolventes orgánicos tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano o diclorometano, también es adecuado utilizar reactivos de fluoruro tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutylamonio.

15 Un grupo bencilo, metoxibencilo o benciloxycarbonilo se escinde, de modo ventajoso, de manera hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón vegetal, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, acetato de etilo o ácido acético glacial, opcionalmente con la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0°C y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas 20 ambiente entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, pero preferiblemente de 3 a 5 bares. Sin embargo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo se escinde preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

Un grupo terc-butilo o terc-butiloxycarbonilo se escinde preferiblemente mediante un tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o mediante 25 tratamiento con yodotrimetilsilano, opcionalmente utilizando un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

En las reacciones descritas anteriormente, cualquier grupo reactivo presente, tal como los grupos etinilo, hidroxilo, amino, alquilamino o imino puede protegerse durante la reacción mediante grupos protectores convencionales, que se escinden de nuevo después 30 de la reacción.

Por ejemplo, un grupo protector para un grupo etinilo puede ser un grupo trimetilsililo o triisopropilo. El grupo 2-hidroxisoprop-2-ilo también puede utilizarse como grupo protector.

Por ejemplo, un grupo protector para un grupo hidroxilo puede ser un grupo trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo.

35 Los grupos protectores para un grupo amino, alquilamino o imino pueden ser, por ejemplo, un grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo.

Además, los compuestos de fórmula general I obtenidos pueden separarse en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros como se mencionó aquí anteriormente. Así, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden separarse en sus isómeros *cis* y *trans*, y los compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo pueden separarse en sus enantiómeros.

Así, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden separarse mediante cromatografía en sus isómeros *cis* y *trans*, los compuestos de fórmula general I obtenidos que aparecen como racematos pueden separarse mediante métodos conocidos *per se* (véase Allinger N. L. y Eliel E.L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas, y los compuestos de fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos pueden separarse en sus diastereoisómeros basándose en sus diferencias fisicoquímicas utilizando métodos conocidos *per se*, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccional y, si estos compuestos se obtienen en forma racémica, pueden separarse posteriormente en los enantiómeros como se mencionó anteriormente.

Los enantiómeros se separan preferiblemente mediante separación en columna sobre fases quirales, o mediante recrystalización en un disolvente ópticamente activo, o haciéndolos reaccionar con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas con el compuesto racémico, en particular ácidos y sus alcoholes y derivados activados, y separando la mezcla diastereomérica de las sales o derivados obtenida de esta manera, por ejemplo basándose en sus diferencias en solubilidad, mientras que los antípodas libres pueden liberarse de las sales o derivados diastereoisómeros puros mediante la acción de agentes adecuados. Los ácidos ópticamente activos de uso común son, p. ej., las formas D y L del ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Un alcohol ópticamente activo puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y un grupo acilo ópticamente activo en amidas puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

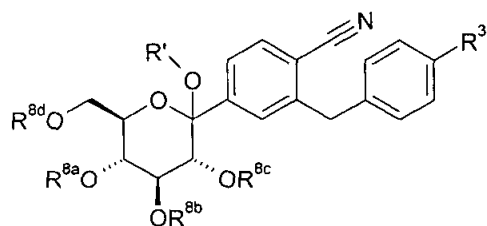
Además, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sus sales, en particular para un uso farmacéutico, en las sales fisiológicamente aceptables, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para este fin incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los compuestos obtenidos pueden convertirse en mezclas, por ejemplo mezclas 1:1 ó 1:2, con aminoácidos, en particular con alfa-aminoácidos, tales como prolina o fenilalanina, que pueden tener propiedades particularmente favorables, tal como una alta cristalinidad.

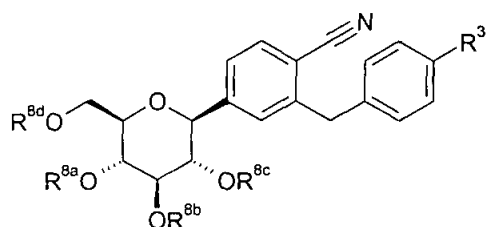
Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden obtenerse de manera ventajosa usando los métodos descritos en los ejemplos que se muestran a continuación, que también pueden combinarse para este fin con métodos conocidos por el experto a partir de la bibliografía, por ejemplo los métodos descritos en los documentos WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2005/092877 y WO 2006/120208.

La presente invención también se refiere a nuevos compuestos intermedios según se describen en los esquemas de reacción antes en esta memoria y según se describen en la sección experimental que aparece aquí en lo que sigue.

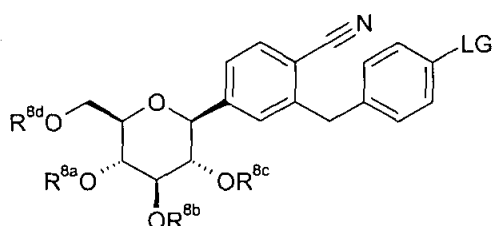
En particular, los siguientes compuestos intermedios son un aspecto adicional de la presente invención:



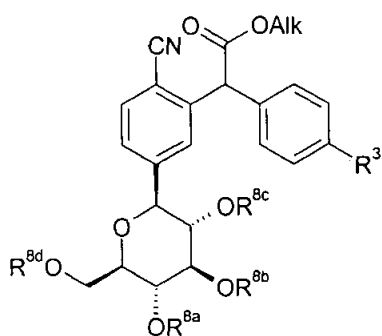
II



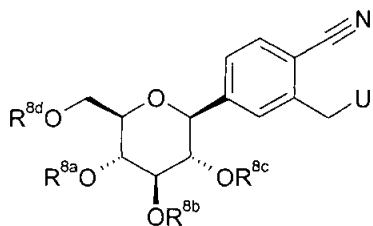
III



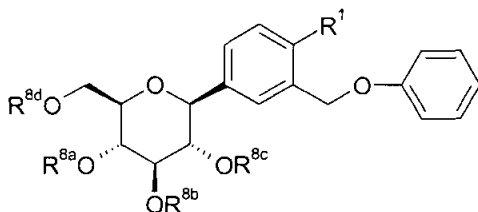
I.1



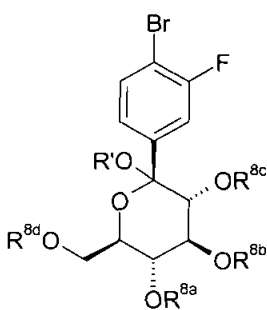
i.2



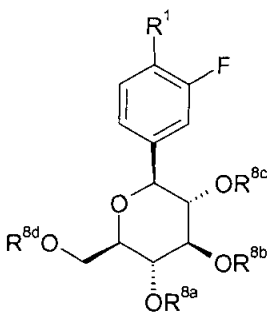
i.3



i.4



i.5



i.6

en la que

R^{8a} a R^{8d} se definen como antes en esta memoria y, preferiblemente, significan H o acetilo;

R¹ se define como antes en esta memoria y, preferiblemente, significa H, metilo o etilo;

5 Alk significa alquilo C₁₋₄, preferiblemente metilo o etilo;

R¹ se define como antes en esta memoria y, preferiblemente, significa Br o CN, lo más preferiblemente CN;

R³ se define como antes en esta memoria, por ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo, y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo, metilo, etilo, n-propilo,

10 i-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, ciano;

LG significa un grupo saliente tal como Br, I, -O-(SO₂)-CF₃, preferiblemente -O-(SO₂)-CF₃;
U significa Cl, Br, I, -O-CO-alquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ o -OPO(O-alquilo C₁₋₄)₂;
preferiblemente Br.

Como ya se ha mencionado, los compuestos de fórmula general I según la invención
5 y sus sales fisiológicamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, en
particular un efecto inhibidor del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT,
preferiblemente SGLT2.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos pueden investigarse como
sigue:

10 La capacidad de las sustancias para inhibir la actividad SGLT-2 puede demostrarse
en una estructura de ensayo en la que una línea de células CHO-K1 (ATCC nº CCL-61) o,
como alternativa, una línea de células HEK293 (ATCC nº CRL-1573), que está transfectada
de forma estable con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, EMBL número de registro
L36849), que contiene el ADNc para la secuencia codificadora del cotransportador de
15 glucosa de sodio humano 2 (Genbank nº de registro NM_003041) (CHO-hSGLT2 o HEK-
hSGLT2). Estas líneas de células transportan alfa-metil-glucopiranosido marcado con ¹⁴C
(¹⁴C-AMG, Amersham) hacia el interior de la célula de una manera dependiente de sodio.

El ensayo de SGLT-2 se realiza como sigue:

Células CHO-hSGLT2 se cultivan en medio F12 de Ham (BioWhittaker) con suero de
20 ternera fetal al 10% y zeocina 250 µg/ml (Invitrogen), y células HEK293-hSGLT2 se cultivan
en medio DMEM con suero de ternera fetal al 10% y zeocina 250 µg/ml (Invitrogen). Las
células se despegan de los matraces de cultivo lavando dos veces con PBS y
posteriormente tratando con tripsina/EDTA. Después de la adición del medio de cultivo
celular, las células se centrifugan, se resuspenden en medio de cultivo y se cuentan en un
25 contador de células Casy. Después se siembran 40.000 células por pocillo en una placa de
96 pocillos blanca revestida con poli-D-lisina y se incuban durante la noche a 37°C, CO₂ al
5%. Las células se lavan dos veces con 250 µl de tampón de ensayo (solución salina
equilibrada de Hanks, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgSO₄ 1,2 mM y HEPES
10 mM (pH 7,4), 50 µg/mL de gentamicina). Entonces se añadieron 250 µl de tampón de
30 ensayo y 5 µl de compuesto de ensayo a cada pocillo y la placa se incubó durante 15
minutos más en el incubador. Se utilizaron 5 µl de DMSO al 10% como testigo negativo. La
reacción comienza añadiendo 5 µl de ¹⁴C-AMG (0,05 µCi) a cada pocillo. Después de 2
horas de incubación a 37°C, CO₂ al 5%, las células se lavan de nuevo con 250 µl de PBS
(20°C) y después se lisan mediante la adición de 25 µl de NaOH 0,1 N (5 min a 37°C). Se
35 añaden 200 µl de MicroScint20 (Packard) a cada pocillo y la incubación continúa durante 20
min más a 37°C. Después de esta incubación se mide la radiactividad del ¹⁴C-AMG
absorbida en un Topcount (Packard) utilizando un programa de centelleo de ¹⁴C.

Para determinar la selectividad con respecto al SGLT1 humano se monta un ensayo análogo en el que se expresa el ADNc de hSGLT1 (Genbank nº de registro NM_000343) en lugar del ADNc de hSGLT2 en las células CHO-K1 o HEK293.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener, por ejemplo, unos valores de EC50 por debajo de 1000 nM, en particular por debajo de 200 nM, lo más preferible por debajo de 50 nM.

A la vista de su capacidad para inhibir la actividad SGLT, los compuestos de acuerdo con la invención y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de todos aquellos estados o enfermedades que pueden verse afectados por la inhibición de la actividad SGLT, en particular la actividad SGLT-2. Por tanto, los compuestos según la invención son particularmente adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades, en particular trastornos metabólicos, o trastornos tales como diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes (tal como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras, macroangiopatías), acidosis o quetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferente origen, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia. Estas sustancias también son adecuadas para prevenir la degeneración de células beta tales como, por ejemplo, apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas. Las sustancias también son adecuadas para mejorar o restaurar la funcionalidad de las células pancreáticas, y también para aumentar el número y tamaño de células beta pancreáticas. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como diuréticos o antihipertensivos, y son adecuados para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

Mediante la administración de un compuesto de acuerdo con la invención puede reducirse o inhibirse una acumulación anormal de grasa en el hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retardar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administra un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Las enfermedades o estados que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa hepática se seleccionan particularmente entre el grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.

En particular, los compuestos según la invención, incluyendo sus sales fisiológicamente aceptables, son adecuados para la prevención o el tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, y/o complicaciones diabéticas.

- 5 Además, los compuestos según la invención son particularmente adecuados para la prevención o el tratamiento del sobrepeso, obesidad (incluyendo la obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/o obesidad abdominal.

- La dosificación requerida para lograr la correspondiente actividad para el tratamiento o prevención normalmente depende del compuesto que se va a administrar, el paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o estado, y el método y frecuencia de administración, y es el médico del paciente quien debe decidirla. De forma conveniente, la dosificación puede ser de 1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, por vía intravenosa, y de 1 a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, por vía oral, que en cada caso se administran de 1 a 4 veces diarias. Para este fin, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse, opcionalmente junto con otras sustancias activas, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas, para producir preparaciones galénicas convencionales, como comprimidos sencillos o revestidos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.
- 10
15
20

- Los compuestos según la invención también pueden utilizarse junto con otras sustancias activas, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y estados mencionados anteriormente. Otras sustancias activas que son adecuadas para estas combinaciones incluyen, por ejemplo, las que potencian el efecto terapéutico de un antagonista de SGLT según la invención, con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permitan reducir la dosificación de un antagonista de SGLT según la invención. Los agentes terapéuticos que son adecuados para esta combinación incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos tales como metformina, sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas (por ejemplo, GI 262570) y antagonistas de gamma-PPAR, moduladores de gamma/alfa-PPAR (por ejemplo, KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPPIV (por ejemplo, LAF237, MK-431), alfa2-antagonistas, insulina y análogos de la insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo, exendina-4) o amilina. La lista también incluye inhibidores de la proteína tirosinafosfatasa 1, sustancias que afectan a la producción desregulada de glucosa
- 25
30
35

en el hígado tal como, por ejemplo, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o fructosa-1,6-bisfosfatasa, glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagon e inhibidores de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa, glucógeno sintasa quinasa o piruvato deshidroquinasa, agentes para disminuir los lípidos tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de alfa-PPAR, agonistas de delta-PPAR, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimiba) o inhibidores de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, sustancias de unión al ácido biliar tal como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte de ácido biliar ilíaco, compuestos que aumentan el HDL, tales como inhibidores de CETP o reguladores de ABC1, o sustancias activas para tratar la obesidad, tales como sibutramina o tetrahidrolipostatina, dexfenfluramina, axoquina, antagonistas del receptor de cannabinoides 1, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o β 3-agonistas, tal como SB-418790 o AD-9677, y agonistas del receptor 5HT2c.

Además, son adecuadas las combinaciones con fármacos para influir en la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca crónica o la aterosclerosis, tal como por ejemplo antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, β -bloqueantes, antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros, o sus combinaciones. Ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II son candesartano cilexetil, losartano de potasio, mesilato de eprosartano, valsartano, telmisartano, irbesartano, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartano, medoxomilo, tasosartano, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se utilizan preferiblemente para el tratamiento o prevención de la hipertensión arterial y complicaciones de la diabetes, a menudo combinados con un diurético, como hidroclorotiazida.

Una combinación con inhibidores de la síntesis de ácido úrico o uricosúricos resulta adecuada para el tratamiento o prevención de la gota.

Una combinación con antagonistas del receptor GABA, bloqueantes del canal de Na, topiramato, inhibidores de la proteína-quinasa C, inhibidores del producto final de la glicación avanzada o inhibidores de la aldosa reductasa, puede utilizarse para el tratamiento o la prevención de las complicaciones de la diabetes.

La dosificación para los participantes en la combinación mencionados anteriormente es normalmente 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada, hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

Por tanto, en otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, combinado con al

menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como participante en la combinación, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados que pueden verse afectados por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT. Estos son,
5 preferiblemente, enfermedades metabólicas, en particular una de las enfermedades o estados listados anteriormente, lo más en particular la diabetes o las complicaciones diabéticas.

El uso del compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra sustancia activa puede tener lugar de forma simultánea o
10 escalonada pero, en particular, dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran de forma simultánea, las dos sustancias activas se administran al paciente juntas; mientras que si se utilizan en momentos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente dentro de un periodo menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

15 Por consiguiente, en otro aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como participantes en la combinación, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

20 Así, por ejemplo, una composición farmacéutica según la invención comprende una combinación de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, y al menos un antagonista del receptor de angiotensina II, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

El compuesto según la invención, o su sal fisiológicamente aceptable, y la sustancia
25 activa adicional que se va a combinar con él pueden estar ambos presentes juntos en una formulación, por ejemplo un comprimido o cápsula, o estar separados en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo en un llamado kit de partes.

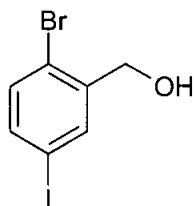
En el texto anterior y siguiente, los átomos de H de los grupos hidroxilo no se muestran explícitamente en cada caso en las fórmulas estructurales. Los Ejemplos que
30 siguen pretenden ilustrar la presente invención sin restringirla. Las expresiones "temperatura del recinto" y "temperatura ambiente" se utilizan de manera indistinta y significan temperaturas de aproximadamente 20°C. Se utilizan las siguientes abreviaturas:

DMF dimetilformamida

NMP N-metil-2-pirrolidina

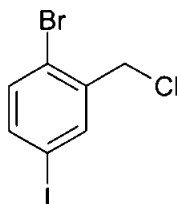
35 THF tetrahidrofurano

Preparación de los compuestos de partida:

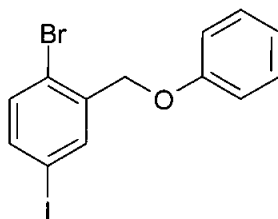
Ejemplo I4-bromo-3-hidroximetil-1-yodo-benceno

- 5 Cloruro de oxalilo (13,0 mL) se añade a una solución, enfriada con hielo, de ácido 2-bromo-5-yodo-benzoico en CH_2Cl_2 (200 mL). Se añade DMF (0,2 mL) y la solución se agita a la temperatura ambiente durante 6 h. Luego, la solución se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en THF (100 mL). La solución resultante se enfría en un baño de hielo y se añade LiBH_4 (3,4 g) en porciones. El baño de enfriamiento se retira y la
- 10 mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con THF y se trata con ácido clorhídrico 0,1 M. Luego, la capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4) y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto bruto.
- Rendimiento: 47,0 g (99% del valor teórico)

15

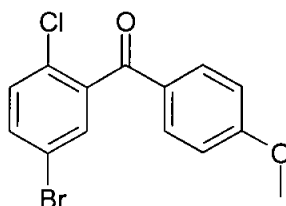
Ejemplo II4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno

- 20 Cloruro de tionilo (13 mL) se añade a una suspensión de 4-bromo-3-hidroximetil-1-yodo-benceno (47,0 g) en diclorometano (100 mL) que contiene DMF (0,1 mL). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 h. Luego, el disolvente y el reactivo en exceso se separan bajo presión reducida. El residuo se tritura con metanol y se seca.
- Rendimiento: 41,0 g (82% del valor teórico)

Ejemplo III4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno

- 5 Fenol (13 g) disuelto en solución de KOH 4 M (60 mL) se añade a 4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno (41,0 g), disuelto en acetona (50 mL). Se añade NaI (0,5 g) y la mezcla resultante se agita a 50 °C durante una noche. Entonces se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante una cromatografía en gel de
- 10 sílice (ciclohexano/acetato de etilo 19:1).

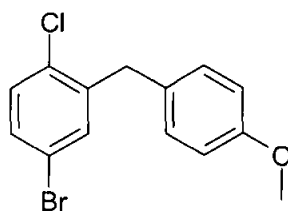
Rendimiento: 38,0 g (79% del valor teórico)

Ejemplo IV15 (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxifenil)metanona

- Se añaden 38,3 mL de cloruro de oxalilo y 0,8 mL de dimetilformamida a una mezcla de 100 g de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico en 500 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 14 h, después se filtra y se separa de todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en 150 mL de diclorometano, la
- 20 solución resultante se enfría hasta -5°C, y se añaden 46,5 g de anisol. Entonces se añaden 51,5 g de tricloruro de aluminio de forma discontinua de forma que la temperatura no exceda de 5°C. La solución se agita durante 1 h a 1 hasta 5°C y después se vierte en hielo picado. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico 1 M, dos veces con una solución de
- 25 hidróxido de sodio 1 M y con salmuera. Después, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se elimina y el residuo se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 86,3 g (64 % del valor teórico)

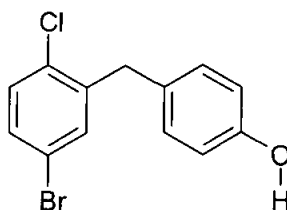
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 325/327/329 (Br+Cl) [M+H]⁺

Ejemplo V1-bromo-4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-benceno

Una solución de 86,2 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona y 101,5 mL de trietilsilano en 75 mL de diclorometano y 150 mL de acetonitrilo se enfría hasta 10°C. Después, con agitación, se añaden 50,8 mL de eterato de trifluoruro de boro de forma que la temperatura no exceda de 20°C. La solución se agita durante 14 h a temperatura ambiente, antes de añadir otros 9 mL de trietilsilano y 4,4 mL de eterato de trifluoruro de boro. La solución se agita durante un periodo de 3 h más a 45-50°C y después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade una solución de 28 g de hidróxido de potasio en 70 mL de agua, y la mezcla resultante se agita durante 2 h. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae otras tres veces con éter diisopropílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con una solución de hidróxido de potasio 2 M y una vez con salmuera, y luego se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el residuo se lava con etanol y se seca a 60 °C.

Rendimiento: 50,0 g (61 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 310/312/314 (Br+Cl) [M+H]⁺

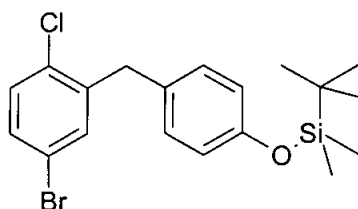
Ejemplo VI4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol

Una solución de 14,8 g de 1-bromo-4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-benceno en 150 mL de diclorometano se enfría en un baño de hielo. Se añaden 50 mL de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano, y la solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se enfría entonces en un baño de hielo de nuevo, y se añade gota a gota una solución acuosa saturada de carbonato de potasio. A temperatura ambiente, la mezcla se ajusta con ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta un pH de 1, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira completamente.

Rendimiento: 13,9 g (98% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 295/297/299 (Br+Cl) [M-H]⁻

Ejemplo VII



5

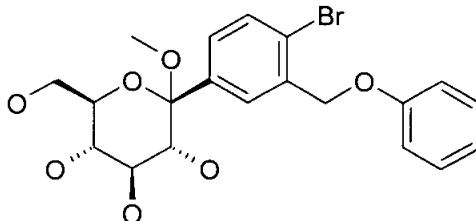
[4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-terc-butil-dimetil-silano

Una solución de 13,9 g de 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol en 140 mL de diclorometano se enfría en un baño de hielo. Después se añaden 7,54 g de cloruro de *terc*-butildimetilsililo en 20 mL de diclorometano, seguido de 9,8 mL de trietilamina y 0,5 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente y después se diluye con 100 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M y una vez con una solución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa, y después se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se filtra a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100:1).

15 Rendimiento: 16,8 g (87 % de la teoría)

Espectro de masas (EI): m/z = 410/412/414 (Br+Cl) [M]⁺

Ejemplo VIII



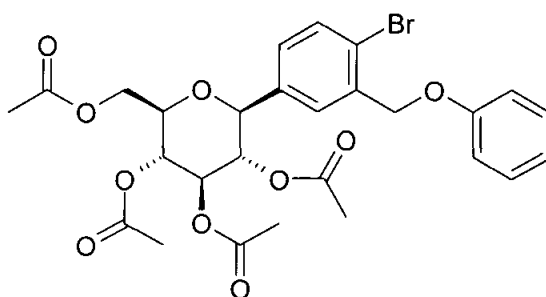
20 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

Una solución 2 M de *i*PrMgCl en THF (11 mL) se añade a LiCl seco (0,47 g) suspendido en THF (11 mL). La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta que se haya disuelto todo el LiCl. Esta solución se añade gota a gota a una solución de 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno (8,0 g) en tetrahidrofurano (40 mL), enfriada hasta -60 °C en un atmósfera de argón. La solución se calienta hasta -40 °C y luego se añade 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano (10,7 g, 90% de pureza) en tetrahidrofurano (5 mL). La solución resultante se calienta hasta -5 °C en el baño de enfriamiento y se agita durante otros 30 min a esta temperatura. Se añade solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato

sódico y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (80 mL) y se trata con ácido metanosulfónico (0,6 mL). Después de agitar la solución de reacción a 35-40 °C durante una noche, la solución se neutraliza con NaHCO₃ sólido y el metanol se separa bajo presión reducida. El resto se diluye con solución acuosa de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora para proporcionar el producto bruto que se somete a reducción sin purificación adicional.

Rendimiento: 7,8 g (93% del valor teórico)

10 Ejemplo IX

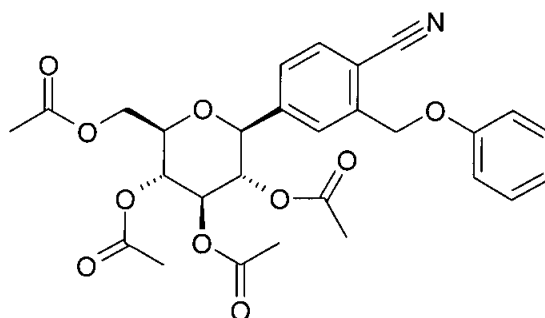


1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

Trifluro-eterato de boro (4,9 mL) se añade a una solución de 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (8,7 g) y trietilsilano (9,1 mL) en diclorometano (35 mL) y acetonitrilo (50 mL) enfriado hasta -20 °C a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por debajo de -10 °C. La solución resultante se calienta hasta 0 °C a lo largo de un periodo de 1,5 h y luego se trata con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla resultante se agita durante 0,5 h, el disolvente orgánico se separa y el residuo se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se recoge en diclorometano (50 mL) y piridina (9,4 mL), anhídrido acético (9,3 mL) y 4-dimetilaminopiridina (0,5 g) se añaden sucesivamente a la solución. La solución se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente y luego se diluye con diclorometano. Esta solución se lava dos veces con ácido clorhídrico 1 M y se seca sobre sulfato de sodio. Después de haber eliminado el disolvente, el residuo se recrystaliza en etanol para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 6,78 g (60% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 610/612 (Br) [M+NH₄]⁺

Ejemplo X2-(fenoximetil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

Un matraz cargado con cianuro de cinc (1,0 g), cinc (30 mg),
5 $\text{Pd}_2(\text{dibencilidenacetona})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (141 mg) y tetrafluoroborato de tri-terc.-butilfosfonio (111 mg) se anega con argón. Luego se añade una solución de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (5,4 g) en NMP desgasificada (12 mL) y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 18 h. Después de la dilución con acetato de etilo, la mezcla se filtra y el filtrado se lava con solución acuosa de
10 hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), y el disolvente se retira. El residuo se recrystaliza en etanol.

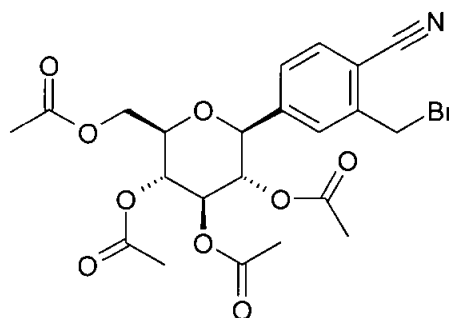
Rendimiento: 4,10 g (84% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 557 [\text{M} + \text{NH}_4]^+$

El compuesto arriba descrito también se obtiene de acuerdo con el siguiente
15 proceso:

Un matraz cargado con una varilla de agitación, 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (14,7 g), cianuro de cobre (4,1 g) y NMP (100 mL) se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 h. Después de dilución con agua (600 mL), el precipitado se separa, se lava unas pocas veces con agua y subsiguientemente se
20 disuelve en acetato de etilo (200 mL). La solución resultante se filtra a través de un taco de gel de sílice utilizando acetato de etilo (300 mL) como eluyente. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en diclorometano (100 mL) para reacetilar los grupos oxígeno desprotegidos durante la cianación. Por consiguiente, se añaden sucesivamente piridina (4 mL), 4-dimetilaminopiridina (0,3 g) y anhídrido acético (4,4 mL). La
25 solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (50 mL) y se lava tres veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M, una vez con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y una vez con agua. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio) y el disolvente se separa. El residuo se recrystaliza en etanol.

30 Rendimiento: 10,0 g (75% del valor teórico).

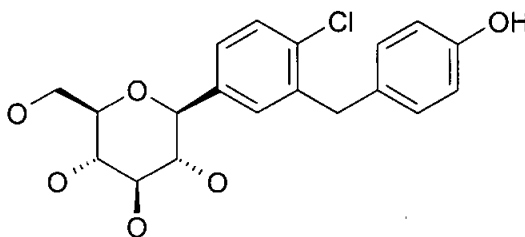
Ejemplo XI2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

Una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético (15 mL) se añade a una
 5 solución de 2-feniloximetil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,71 g) y
 anhídrido acético (0,12 mL) en ácido acético (10 ml). La solución resultante se agita a 55 °C
 durante 6 h y luego se enfría rápidamente en un baño de hielo. La mezcla de reacción se
 neutraliza con solución acuosa de carbonato de potasio, enfriada y se extrae la mezcla
 resultante con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato
 10 sódico y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de
 etilo/ciclohexano (1:5) y el precipitado se separa por filtración y se seca a 50 °C para dar el
 producto puro.

Rendimiento: 0,52 g (75% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 543/545$ (Br) $[M+NH_4]^+$

15

Ejemplo XII1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno

Una solución de 4,0 g de [4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-*terc.*-butil-dimetil-silano
 20 en 42 mL de dietil-éter seco se enfría hasta -80 °C bajo argón. 11,6 mL de una solución
 enfriada rápidamente (aprox. -50 °C) 1,7 M de *terc.*-butil-litio en pentano se añaden
 lentamente a la solución enfriada, y después la solución se agita durante 30 min a -80 °C.
 Después esta solución se añade gota a gota mediante una aguja de transferencia, que se
 enfría con hielo seco, a una solución de 4,78 g de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-
 25 glucopiranona en 38 ml de éter dietílico enfriado rápidamente a -80 °C. La solución
 resultante se agita durante 3 h a -78°C. Después se añade una solución de 1,1 mL de ácido

metansulfónico en 35 mL de metanol y la reacción resultante se agita durante otras 16 h a temperatura ambiente. Después la solución se neutraliza con hidrógeno-carbonato sódico sólido, se añade acetato de etilo y la solución resultante se concentra a presión reducida. A la solución restante se le añade una solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico que se

5 extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en 30 mL de acetonitrilo y 30 mL de diclorometano y la solución resultante se enfría a -10 °C. Después de la adición de 4,4 mL de trietilsilano, se añaden 2,6 mL de eterato de trifluoruro de boro gota a gota, de forma que la temperatura no exceda de -5°C. Después de completar la adición, la solución

10 de reacción se agita durante 5 h más a -5°C hasta -10°C y después se enfría bruscamente mediante la adición de una solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae otras cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, el disolvente se retira y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol). El producto

15 obtenido después es una mezcla de isómeros que se puede separar por acetilación global de los grupos hidroxilo con anhídrido acético, piridina y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano y recristalización del producto acetilado resultante en etanol. El producto β acetilado puro (precipita en la solución en etanol), así obtenido, se convierte en el compuesto del título por separación de los grupos acetilo en metanol con solución de

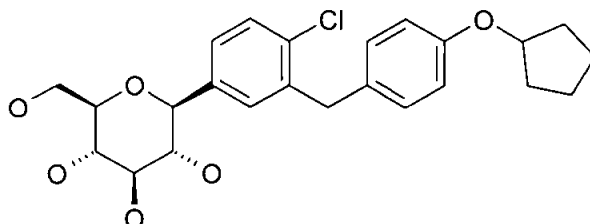
20 hidróxido potásico 4 M.

Rendimiento: 1,6 g (46% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 398/400$ (CI) $[M+NH_4]^+$

Ejemplo XIII

25



1-cloro-2-(4-ciclopentiloxibencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

Se añaden 0,16 mL de yodociclopentano a una mezcla de 0,25 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno y 0,4 g carbonato de cesio en 2,5 mL de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 4 h a 45°C, antes de añadir otros 0,1 g de

30 carbonato de cesio y 0,05 ml de yodociclopentano. Después de otras 14 h de agitación a 45 °C, se añade solución acuosa de cloruro de sodio y la mezcla resultante se extrae con

acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se separa y el residuo se purifica utilizando gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

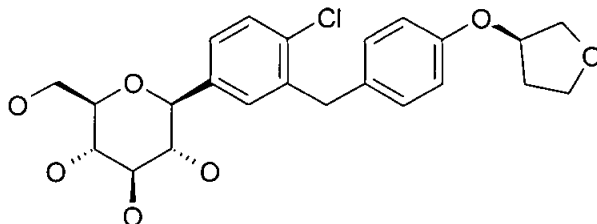
Rendimiento: 0,23 g (78% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 466/468$ (Cl) $[M+NH_4]^+$

5 El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XIII:

(1) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno

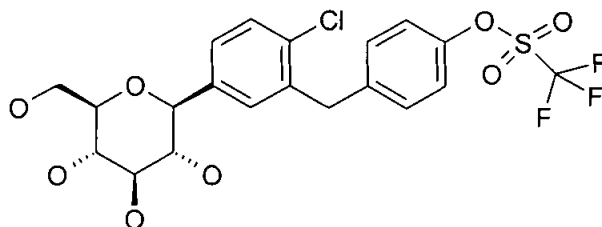
La reacción se lleva a cabo con (S)-tolueno-4-sulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo en calidad de participante en el acoplamiento.



10

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 451/453$ (Cl) $[M+H]^+$

Ejemplo XIV



15

1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno

Se añaden 10 mg de 4-dimetilaminopiridina a una solución de 0,38 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno, 0,21 ml de trietilamina y 0,39 g de N,N-bis-(trifluorometansulfonil)-anilina en 10 ml de diclorometano seco. La solución se agita durante

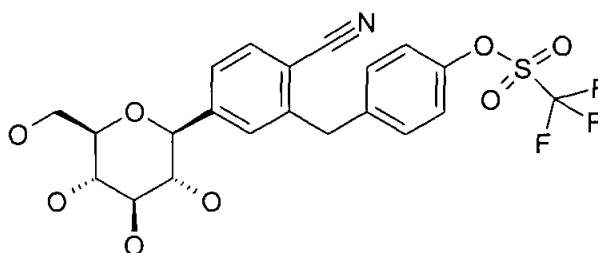
20 4 h a temperatura ambiente y después se combina con salmuera. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa. El residuo se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->4:1).

Rendimiento: 0,33 g (64% del valor teórico)

25 Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 530/532$ (Cl) $[M+NH_4]^+$

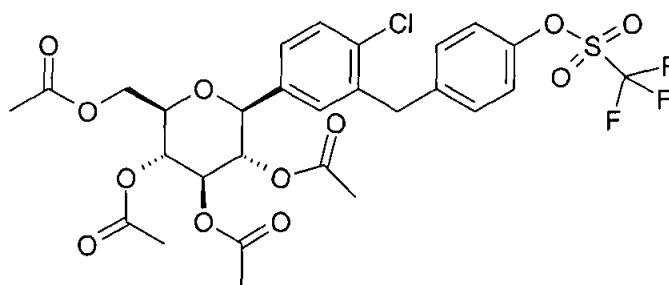
El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XIV:

(1) 1-ciano-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 504 [M+H]^+$

5 Ejemplo XV



1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno

10 A una solución de 5,6 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno en 75 mL de diclorometano se le añaden consecutivamente 7 mL de piridina, 7,8 mL de anhídrido acético y 0,12 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición de 50 ml de agua, la mezcla resultante se agita durante 5 min más. La fase

15 orgánica se separa y se lava con ácido clorhídrico acuoso 1 M y una solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio y de la evaporación del disolvente orgánico, se produce el producto en forma de un sólido blanco.

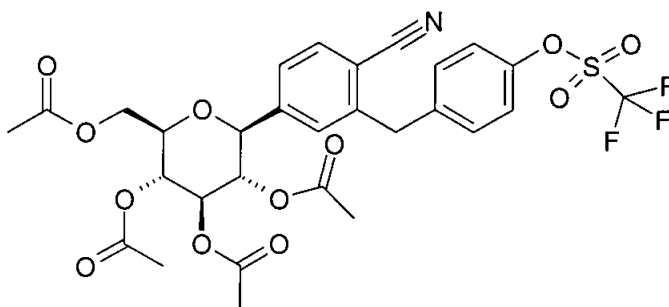
Rendimiento: 7,0 g (94% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 698/700 (Cl) [M+NH_4]^+$

20 El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XV:

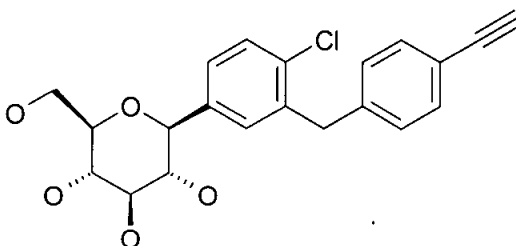
(1) 1-ciano-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno

39



Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 689 [M+NH_4]^+$

Ejemplo XVI



5

1-cloro-2-(4-etinil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

Se añaden 25 mg de yoduro de cobre, 44 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio, 0,30 ml de trietilamina y, por último, 0,14 ml de trimetilsililacetileno bajo argón a una solución de 0,32 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometil-sulfonyloxi)-bencil]benceno en 3 ml de dimetilformamida. El matraz se sella herméticamente y la mezcla se agita durante 8 h a 90°C. Después se añaden otros 25 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio y 0,1 ml de trimetilsililacetileno, y la solución se agita durante 10 h más a 90°C. Después se añade solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico, la mezcla resultante se extrae tres veces con acetato de etilo y las fase orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disuelve en 5 ml de metanol y se combina con 0,12 g de carbonato potásico. La mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente y después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. Después se evapora el metanol, el residuo se combina con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente. El residuo se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

15

20

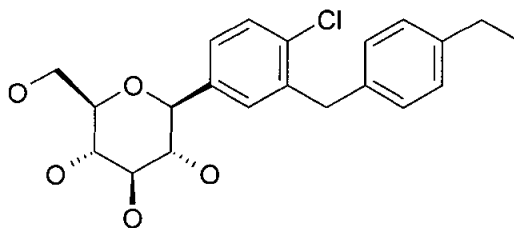
Rendimiento: 0,095 g (40% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 406/408 (CI) [M+NH_4]^+$

25

Ejemplo XVII

40



1-cloro-2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

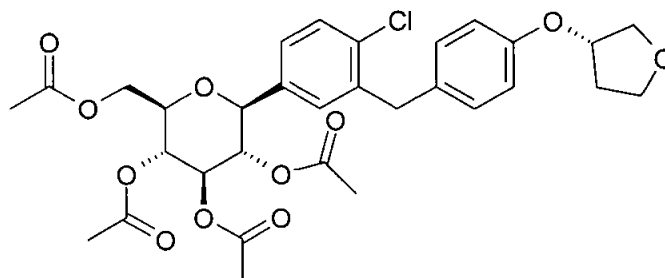
2,87 g de 1-cloro-2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno se disuelven en 10 ml de acetato de etilo y 5 ml de etanol. Se añaden 0,3 g de paladio al 10% sobre carbono y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante una noche. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

Rendimiento: 1,0 g (34% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 410/412 (Cl) [M+NH₄]⁺

10

Ejemplo XVIII



1-cloro-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

A una solución de 2,02 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno en 20 mL de diclorometano se añaden en sucesión 2,5 mL de piridina, 2,8 mL de anhídrido acético y 50 mg de 4-dimetilaminopiridina. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se diluye con 50 mL de diclorometano, se lava dos veces con 50 mL de ácido clorhídrico 1 M y una vez con una solución de hidrógeno-carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evapora para proporcionar el producto.

Rendimiento: 2,53 g (91% del valor teórico)

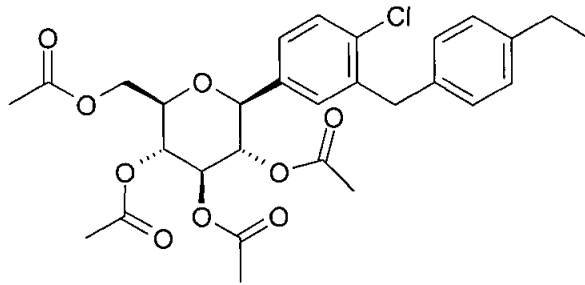
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 642/644 (Cl) [M+Na]⁺

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga al Ejemplo XVIII:

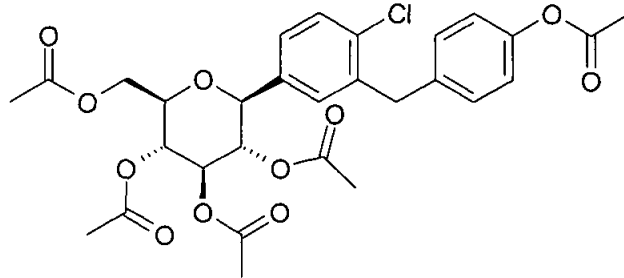
25

(1) 1-cloro-2-[4-etil-bencil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

41



(2) 2-(4-acetoxi-bencil)-1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

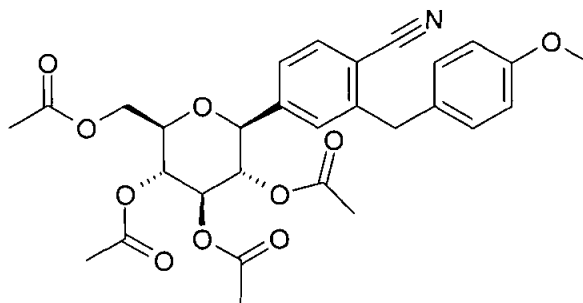


5

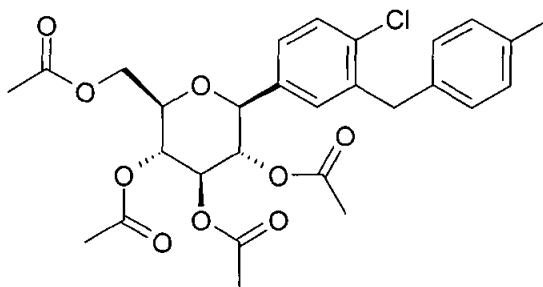
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 608/610 (Cl) [M+NH₄]⁺

(3) 1-ciano-2-(4-metoxi-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

10

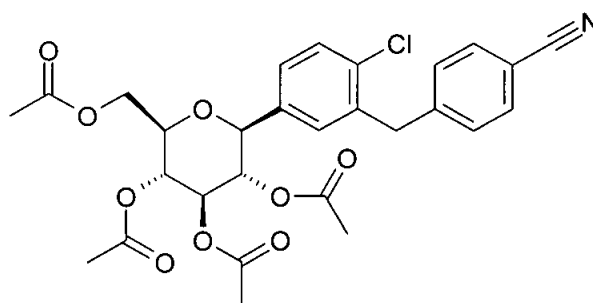


Ejemplo XIX



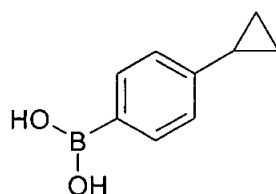
1-cloro-2-(4-metil-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

Hidruro de diisobutilaluminio (54 μL, 1 mol/l en tolueno) se añade a una mezcla de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(II) (22 mg) en THF (3 mL) en una atmósfera de Ar y se enfría rápidamente en un baño de hielo. La mezcla se agita en el baño de hielo durante 0,5 h y luego se añade, en sucesión, 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-benceno (0,60 g) y Me₂Zn (0,88 mL, 1 mol/L en tolueno). El baño de hielo se retira y la mezcla se calienta a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade ácido clorhídrico 1 M y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos recogidos se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se purifica mediante una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:0->2:1).
Rendimiento: 0,25 g (52% del valor teórico)

Ejemplo XX1-cloro-2-(4-ciano-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,13 g) se añade a un matraz cargado con 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-benceno (0,80 g) y cianuro de cinc (0,14 g) en una atmósfera de Ar. La mezcla se agita a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade acetato de etilo y la mezcla resultante se filtra, se lava con solución acuosa de NaHCO₃, se seca (sulfato de sodio) y el disolvente se separa. El residuo se recristaliza en etanol.
Rendimiento: 0,45 g (69% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 580/582 (Cl) [M+Na]⁺

Ejemplo XXIÁcido 4-ciclopropil-fenilbórico

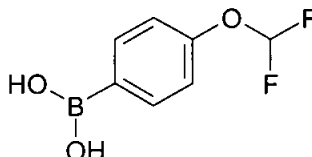
n-butil-litio 2,M en hexano (14,5 mL) se añade gota a gota a 1-bromo-4-ciclopropil-benceno (5,92 g) en THF (14 mL) y tolueno (50 mL) enfriado rápidamente hasta -70 °C. La solución resultante se agita a -70 °C durante 30 min antes de añadir borato de triisopropilo (8,5 mL). La solución se calienta hasta -20 °C y luego se trata con ácido clorhídrico acuoso 4 M (15,5 mL). La mezcla de reacción se calienta adicionalmente hasta la temperatura ambiente y luego se separa la fase acuosa. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secan (sulfato de sodio). El disolvente se evapora y el residuo se lava con una mezcla de éter y ciclohexano para dar el producto en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 2,92 g (60% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 207 (Cl) [M+HCOO]⁻

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo XXI:

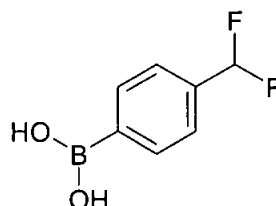
(1) Ácido 4-difluorometoxi-fenilbórico



Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 233 (Cl) [M+HCOO]⁻

Apartándose del proceso arriba descrito, el compuesto se prepara a partir de 4-difluorometoxi-1-yodo-benceno utilizando iPrMgCl para generar el compuesto de arilmetal y atrapando este compuesto intermedio con borato de trimetilo.

(2) Ácido 4-difluorometil-fenilbórico

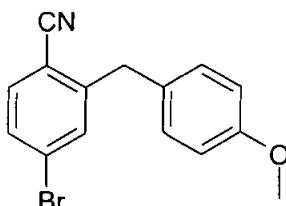


Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 172 (Cl) [M+H]⁺

Apartándose del proceso arriba descrito, el compuesto se prepara a partir de 4-difluorometil-1-yodo-benceno (preparado a partir de 4-yodobenzaldehído utilizando trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST - siglas en inglés) en diclorometano) utilizando iPrMgCl para generar el compuesto de arilmetal y atrapando este compuesto intermedio con

5 borato de trimetilo.

Ejemplo XXII



10 1-bromo-4-ciano-3-(4-metoxi-bencil)-benceno

Una mezcla de 25 g de (4-metoxi-fenil)-acetato de etilo, 27,4 g de 1-bromo-4-ciano-3-fluoro-benceno y 20 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona se añade lentamente a 31,4 g de *terc.*-butóxido de potasio en 130 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, se añaden

15 100 mL de metanol y 137 mL de hidróxido de sodio acuoso 1M, y la mezcla se agita durante una noche a la temperatura ambiente. La fracción de metanol se evapora, el residuo se basifica con hidróxido de sodio acuoso 1M y se extrae con *terc.*-butil-metil-éter. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 4 M y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo reunidos se evaporan y el residuo se calienta, junto con

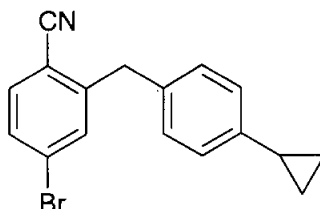
20 120 mL de N,N-dimetil-formamida y 24,9 g de carbonato de potasio a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con bicarbonato de sodio acuoso y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se evaporan y el residuo cristaliza en metanol.

Rendimiento: 13 g (33% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 319/321 (Br) [M+NH₄]⁺

25 El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XXII:

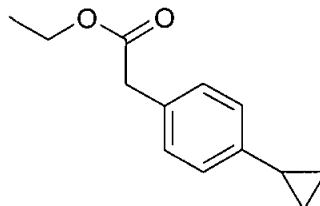
(1) 1-bromo-4-ciano-3-(4-ciclopropil-bencil)-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 329/331 (Br) [M+NH₄]⁺

El derivado de ácido fenilacético necesario para la preparación de este compuesto se sintetiza de acuerdo con el subsiguiente proceso del Ejemplo XXIII.

5 Ejemplo XXIII

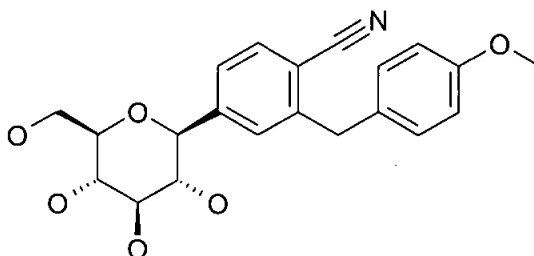


4-ciclopropil-fenilacetato de etilo

- Preparado a partir de 4-bromo-fenilacetato de etilo mediante acoplamiento, catalizado por un metal de transición, con ácido ciclopropilbórico utilizando tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio, acetato de paladio, fosfato de potasio en tolueno y agua de acuerdo con *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6987-6990

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 205 [M+H]⁺

15 Ejemplo XXIV



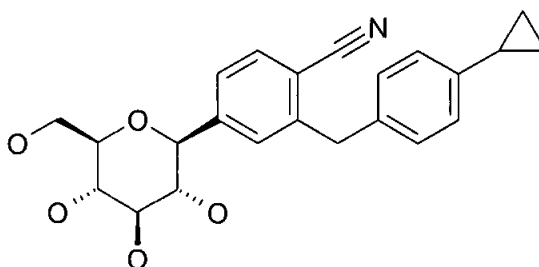
1-ciano-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxinecil)-benceno

- Un matraz cargado con una varilla de agitación y 1-bromo-4-ciano-3-(4-metoxibencil)-benceno (9,90 g), disuelto en THF seco (120 mL) y mantenida bajo una atmósfera de argón, se enfría hasta -87°C. Una solución de terc.-butil-litio en pentano (1,7 M, 39 mL), pre-enfriada (aprox. -70°C) se añade lentamente a esta solución, y la solución resultante se agita durante 30 min a -87°C. Luego se añade una solución de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano (16,5 g), disuelta en THF (80 mL) y la solución reunida se agita a -75°C durante 1 h. La reacción se enfría bruscamente con solución acuosa de NH₄Cl, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Después de secar (Na₂SO₄) los extractos orgánicos y de separar el disolvente, el residuo se disuelve en metanol (150 mL) y se añade

- ácido metanosulfónico (5 mL). La solución resultante se agita a 55°C durante 8 h para suministrar la configuración anómera deseada. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se neutraliza con hidrógeno-carbonato de sodio sólido y el metanol se evapora a presión reducida. Se añade salmuera al resto y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en acetonitrilo (50 mL) y diclorometano (50 mL) para reducir el centro de carbono anómero. Después de enfriar esta solución hasta -20°C y de añadir trietilsilano (16 mL), se añade gota a gota trifluoruro de boro dietileterato (9,2 mL). La solución de reacción se calienta lentamente en el baño de enfriamiento hasta 0°C y la reacción se enfría luego bruscamente mediante la adición de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan (sulfato de sodio), el disolvente se separa y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0 → 9:1)
- Rendimiento: 5,2 g (41% del valor teórico)
- Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 403 [M+NH₄]⁺

El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XXIV:

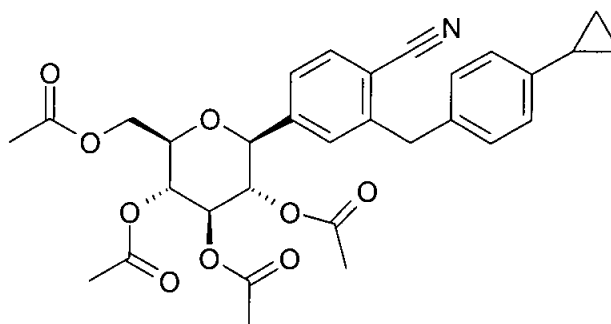
- (1) 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 413 [M+H]⁺

- Ventajosamente, la reducción del centro de carbono anómero del compuesto intermedio apropiado obtenido durante la síntesis de este compuesto se efectúa con las funcionalidades oxígeno en el anillo de piranosa protegido. Grupos protectores preferidos son bencilo, p-metoxibencilo, trimetilsililo, trietilsililo, *terc.*-butildimetisililo, triisopropisililo y alilo.

Ejemplo XXV



1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

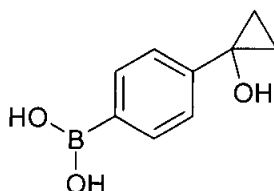
A un matraz cargado con una varilla de agitación, 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trifluorometilsulfonilo-bencil)-benzonitrilo (4,4 g), tolueno
 5 desgasificado (12 mL) y agua desgasificada (8 mL) y mantenido bajo una atmósfera de argón se añade ácido ciclopropilbórico (0,20 g), fosfato de potasio (5,0 g), triciclohexilfosfina (0,19 g) y, por último, acetato de paladio (II) (76 mg). La mezcla se agita a 110°C durante 6 h y mientras tanto se añade ácido ciclopropilbórico cada hora (5 veces 0,20 g). Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con solución acuosa de
 10 hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 1:1)

Rendimiento: 3,2 g (87% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 581 [M+NH₄]⁺

15

Ejemplo XXVI



20 Ácido 4-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenilbórico

Una solución 3,0 M de bromuro de etilmagnesio en dietiléter (7,6 mL) se añade a una solución agitada de isopropóxido de titanio (IV) (2,2 mL) en dietiléter (70 mL) enfriada rápidamente a -78°C. La solución resultante se agita a -78°C durante 1,5 h antes de añadir éster metílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (2,0 g). La
 25 mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 12 h adicionales. Después se añade ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla resultante se

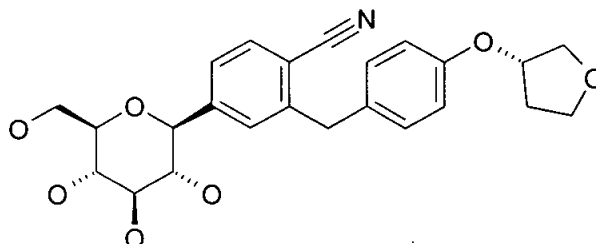
extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en acetona (60 mL) y se añade solución acuosa de NH_4OAc 0,1 M (50 mL), seguido de NaIO_4 (2,3 g). La mezcla de reacción resultante se agita a la temperatura ambiente durante 18 h. Después de separar la acetona, el residuo se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo).

Rendimiento: 0,45 g (33% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 223$ $[\text{M}+\text{HCOO}]^+$

Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo de Referencia1



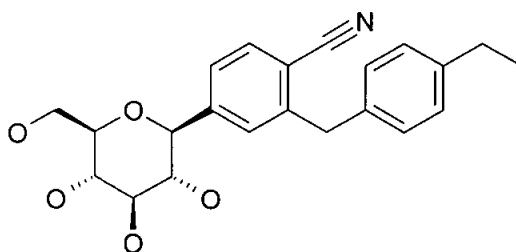
4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuranil-3-oxi)-bencil]-benzonitrilo

Una mezcla de 1,00 g de 1-cloro-2-[4-((S)-tetrahydrofuranil-3-oxi)-bencil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, 0,16 g de cianuro de sodio y 0,35 g de bromuro de níquel en 2,5 mL de N-metil-2-pirrolidinona se calienta en un horno microondas a 220 °C durante 15 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Después del secado sobre sulfato sódico y la evaporación del disolvente, el residuo se disuelve en 5 mL de metanol. Se añaden 4 mL de hidróxido potásico acuoso 4 M y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M y el metanol se evapora. El residuo se extrae con acetato de etilo, los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 4:1).

Rendimiento: 0,35 g (49% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 442$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3 y 4 se obtienen de forma análoga al Ejemplo de Referencia 1:

Ejemplo 1: 2-(4-etil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

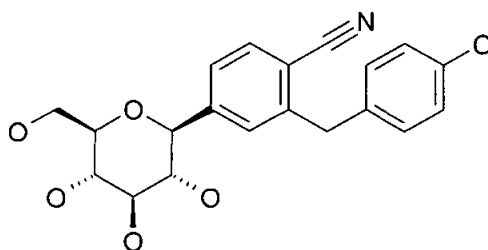
Rendimiento: 65% del valor teórico

- 5 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 401 [M+NH₄]⁺

Este compuesto también se puede preparar de forma análoga al Ejemplo 6, utilizando ácido 4-etilfenilbórico como participante en el acoplamiento.

Ejemplo 2: 4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)-benzonitrilo

- 10 El compuesto se prepara a partir de 2-(4-acetoxi-bencil)-1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranos-1-il)-benceno de acuerdo con el proceso arriba descrito

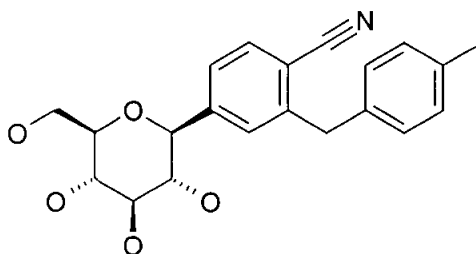


Rendimiento: 30% del valor teórico

- 15 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 389 [M+NH₄]⁺

El compuesto se obtiene también mediante peracetilación de 2-(4-metoxi-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo, seguido de escisión del éter con tribromuro de boro y desacetilación.

- 20 Ejemplo 3: 4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metil-bencil)-benzonitrilo

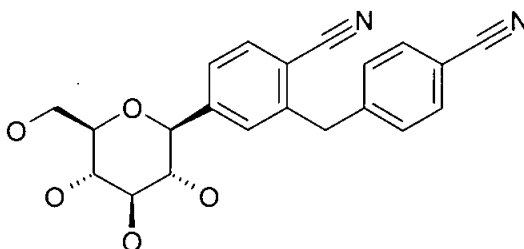


Rendimiento: 59% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 387 [M+NH₄]⁺

Este compuesto también se puede preparar de forma análoga al Ejemplo 6, utilizando ácido 4-metilfenilbórico como participante en el acoplamiento.

5 Ejemplo 4: 2-(4-ciano-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

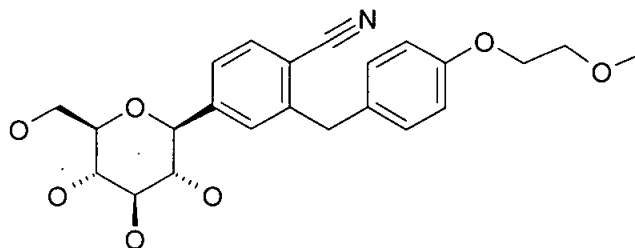


Rendimiento: 58% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 398 [M+NH₄]⁺

10

Ejemplo 5



4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxietoxi-bencil)-benzonitrilo

15

2-bromoetil-metil-éter (85 µl) se añade a una mezcla de 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benzonitrilo (0.30 g) y carbonato de cesio (0.39 g) en 3 mL de dimetilformamida. La mezcla se agita a 80 °C durante 16 h, antes de añadir agua y salmuera. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos

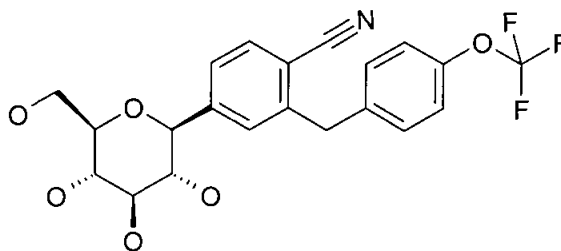
20 reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

Rendimiento: 0,19 g (49% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 430 [M+H]⁺

25

EJEMPLO 6



4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-benzonitrilo

Un matraz lleno de Ar se carga con 2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,25 g), ácido 4-trifluorometoxi-fenilbórico (0,20 g), carbonato de potasio (0,26 g) y una mezcla 3:1 de acetona desgasificada y agua (4 mL). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 5 min antes de enfriarla en un baño de hielo. Luego se añade dicloruro de paladio (5 mg) y la mezcla de reacción se agita durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla se diluye luego con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (9 mL) y se trata con solución acuosa 4 M de hidróxido de potasio (1 mL). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. El metanol se evapora y el residuo se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

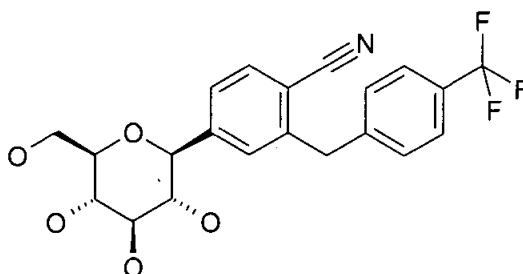
Rendimiento: 0,145 g (69% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 457 [M+NH_4]^+$

En algunos casos el rendimiento se mejora empleando 1,5 a 2,0 equivalentes de ácido bórico junto con el aumento proporcional de base.

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga al Ejemplo 6:

Ejemplo 7: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trifluorometil-bencil)-benzonitrilo

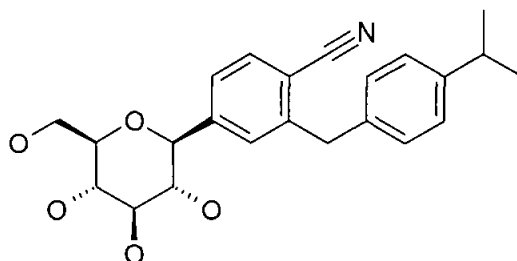


25

Rendimiento: 47% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 441 [M+NH_4]^+$

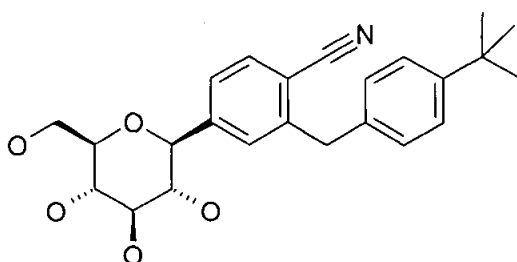
Ejemplo 8: 4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-isopropil-bencil)-benzonitrilo



Rendimiento: 87% del valor teórico

5 Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 415 [M+NH_4]^+$

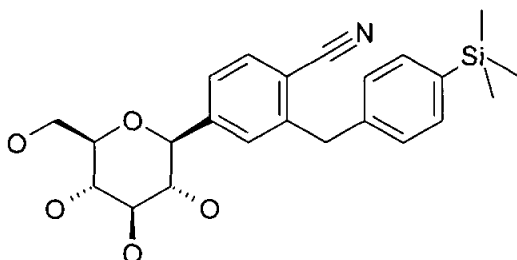
Ejemplo 9: 4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-terc.-butil-bencil)-benzonitrilo



10 Rendimiento: 66% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 429 [M+NH_4]^+$

Ejemplo 10: 4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trimetilsilil-bencil)-benzonitrilo



15

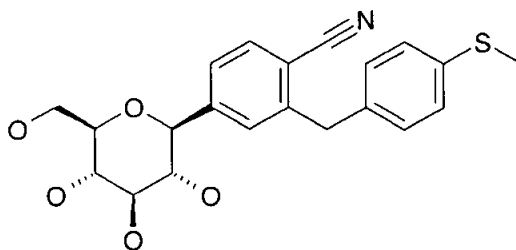
Rendimiento: 70% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 445 [M+NH_4]^+$

Ejemplo 11: 4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfanil-bencil)-benzonitrilo

20

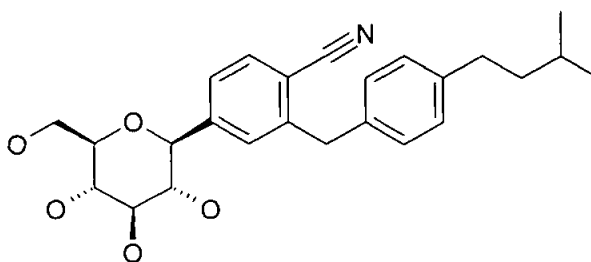
53



Rendimiento: 47% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 419 [M+NH₄]⁺

- 5 Ejemplo 12: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(3-metil-but-1-il)bencil]-benzonitrilo

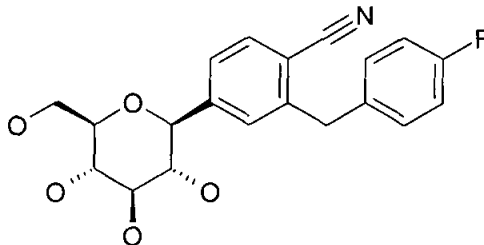


Rendimiento: 69% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 443 [M+NH₄]⁺

10

- Ejemplo 13: 2-(4-fluoro-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

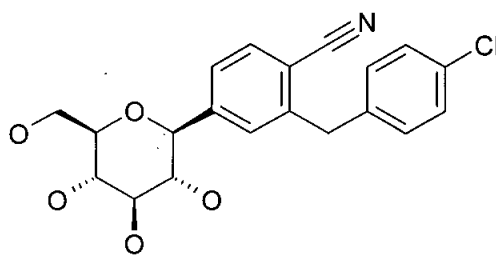


Rendimiento: 34% del valor teórico

- 15 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 391 [M+NH₄]⁺

- Ejemplo 14: 2-(4-cloro-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

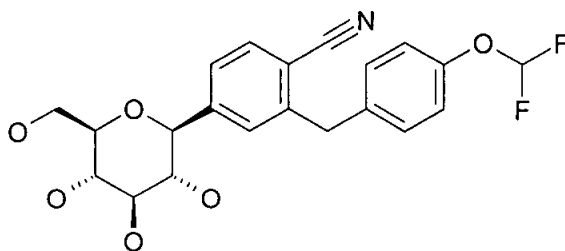
54



Rendimiento: 32% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 407/409 (Cl) [M+NH₄]⁺

5 Ejemplo 15: 2-(4-difluorometoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

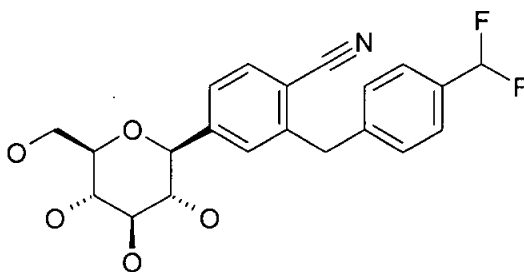


Rendimiento: 32% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 439 [M+NH₄]⁺

10

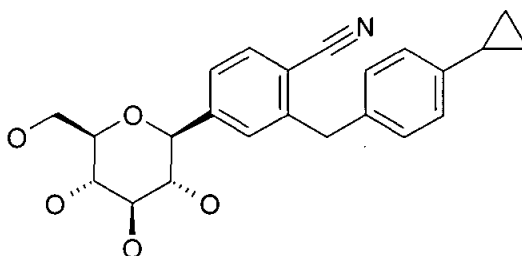
Ejemplo 16: 2-(4-difluorometil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



Rendimiento: 65% del valor teórico

15 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 423 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 17: 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 413 [M+NH_4]^+$

El compuesto se obtiene de acuerdo con el ejemplo 6, utilizando ácido 4-ciclopropil-fenilbórico como participante en el acoplamiento.

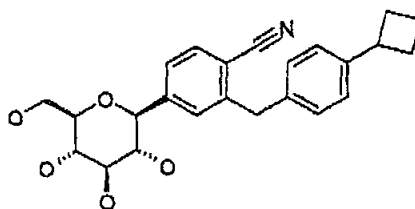
5 Rendimiento: 83% del valor teórico

Alternativamente, este compuesto se obtiene según se describe en el Ejemplo XXIV(1).

El compuesto del ejemplo 17 se obtiene también empleando el siguiente proceso:

Una solución de 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,80 g) en metanol (5 mL) y THF (5 mL) se trata con solución acuosa de hidróxido de potasio (4 mol/l, 5 mL). La solución de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 1 h y luego se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. Los disolventes orgánicos se evaporan y el residuo se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se separa. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0 → 9:1).
 15 Rendimiento: 0,54 g (96% del valor teórico)

Ejemplo 18: 2-(4-ciclobutil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



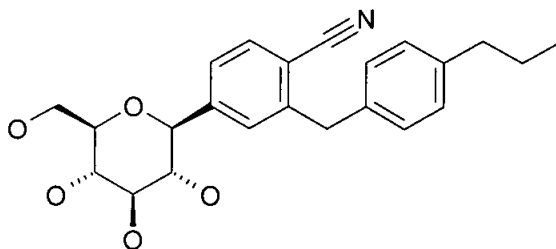
20 El compuesto se obtiene de acuerdo con el ejemplo 6, utilizando ácido 4-ciclobutilbórico (obtenible en analogía al ejemplo XXI) como participante en el acoplamiento.

Rendimiento: 51% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 427 [M+NH_4]^+$

25 Ejemplo 19: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-prop-1-il-bencil)-benzonitrilo

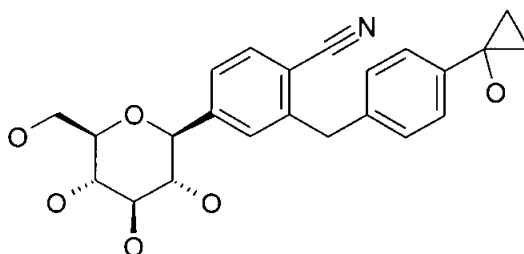
56



Rendimiento: 64% del valor teórico

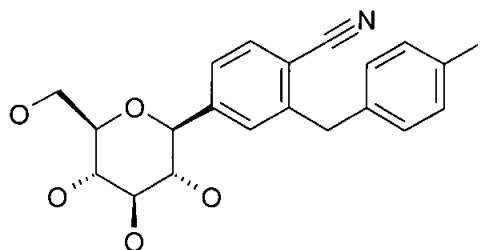
Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 415 [M+NH_4]^+$

5 Ejemplo 20: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-bencil]-benzonitrilo



10 El compuesto se puede obtener de acuerdo con el ejemplo 6, utilizando ácido 4-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenilbórico como participante en el acoplamiento.

Ejemplo 21



4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-yodo-bencil)-benzonitrilo

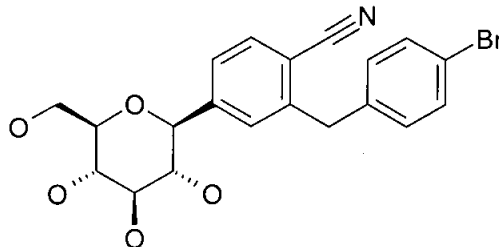
15 Una solución 1 M de monoclóruo de yodo en diclorometano (0,9 mL) se añade a 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trimetilsilil-bencil)-benzonitrilo (0,26 g) disuelto en diclorometano (5 mL). La solución se agita a la temperatura ambiente durante 1 h y luego se enfría bruscamente mediante la adición de solución acuosa de Na₂S₂O₃ y solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las
20 fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

Rendimiento: 0,15 g (88% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 499 [M+NH_4]^+$

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga al Ejemplo 20:

- 5 (22) 2-(4-bromo-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

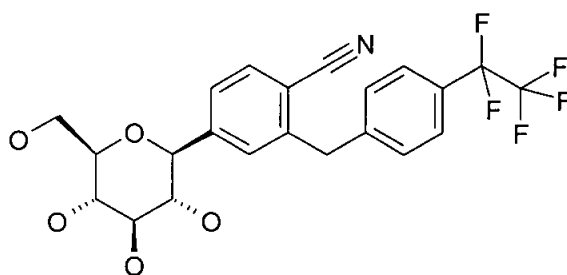


Rendimiento: 79% del valor teórico

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 451/453 [M+NH_4]^+$

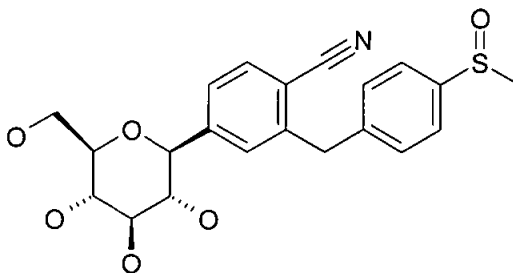
- 10 El compuesto se obtiene de acuerdo con el proceso del Ejemplo 20 utilizando bromo en lugar de ICl en diclorometano.

Ejemplo 23



4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-pentafluoroetil-bencil)-benzonitrilo

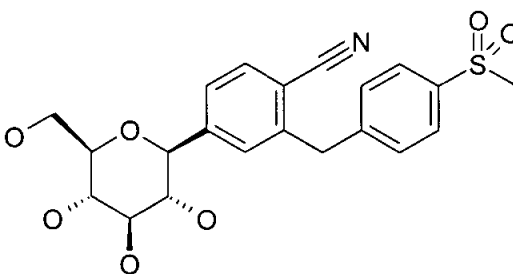
- 15 Un matraz cargado con 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-yodo-bencil)-benzonitrilo (0,16 g), pentafluoroetiltrimetilsilano (0,14 g), KF (43 mg), CuI (0,16 g), DMF (2 mL) y atmósfera de Ar se calienta a 60 °C durante 24 h. Luego se añade solución acuosa de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se
- 20 disuelve en metanol (8 mL) y se trata con solución 4 M de KOH (0,8 mL). La solución se agita durante 1 h a temperatura ambiente y luego se diluye con solución acuosa de NaHCO₃. Después de la separación del metanol bajo presión reducida, el residuo se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se secan y el disolvente se separa. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).
- 25 Rendimiento: 0,08 g (69% del valor teórico)
- Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 491 [M+NH_4]^+$

Ejemplo 244-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfinil-bencil)-benzonitrilo

- Peróxido de hidrógeno al 35% en agua (48 µL) se añade a 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfanil-bencil)-benzonitrilo (83 mg) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (2 mL). La solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 h y luego se enfría bruscamente mediante la adición de solución acuosa de Na₂S₂O₃ y solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

Rendimiento: 24 mg (28% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺

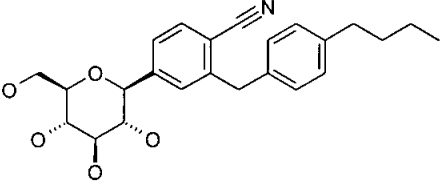
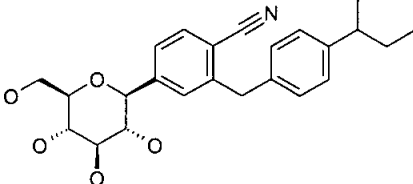
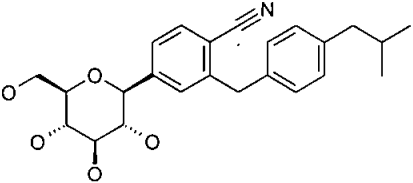
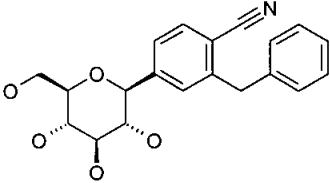
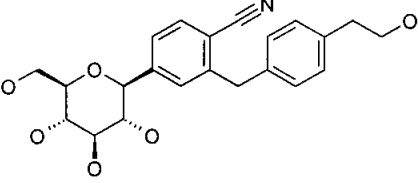
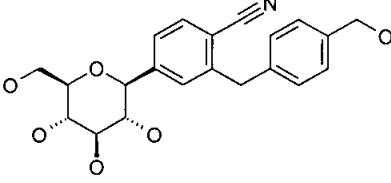
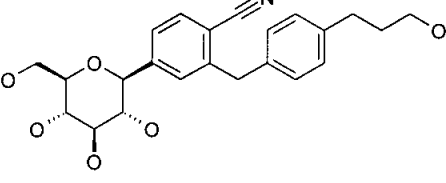
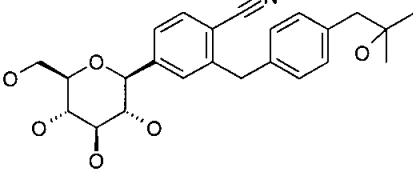
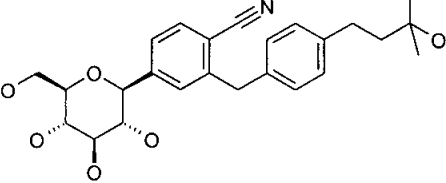
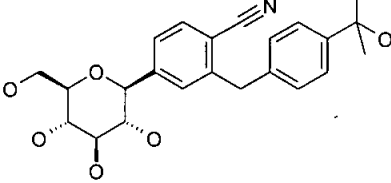
Ejemplo 254-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfonil-bencil)-benzonitrilo

- Ácido 3-cloroperoxibenzoico (al 70%, 0,14 g) se añade a 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfanil-bencil)-benzonitrilo (100 mg) en diclorometano (2 mL) enfriado rápidamente en un baño de hielo. El baño de enfriamiento se separa y la solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición de solución acuosa de Na₂S₂O₃ y solución acuosa de NaHCO₃, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

- Rendimiento: 68 mg (63% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 451 [M+NH₄]⁺

Los siguientes compuestos también se pueden preparar de forma análoga a los ejemplos mencionados anteriormente o a otros métodos conocidos de la bibliografía:

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	
46			

A continuación se describen algunos ejemplos de formulaciones en los cuales la expresión "sustancia activa" indica uno o más compuestos según la invención, incluyendo sus profármacos o sales. En el caso de una de las combinaciones con una o más sustancias activas como se describió previamente, la expresión "sustancia activa" también incluye las

5 otras sustancias activas.

Ejemplo A

Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

Composición:

10	Un comprimido contiene:	
	sustancia activa	100,0 mg
	lactosa	80,0 mg
	almidón de maíz	34,0 mg
	polivinilpirrolidona	4,0 mg
15	estearato de magnesio	2,0 mg
		220,0 mg

Método de preparación:

La sustancia activa, la lactosa y el almidón se mezclan juntos y se humedecen

20 uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de haber tamizado la composición húmeda (tamaño de malla 2,0 mm) y de haber secado en un secador de tipo cremallera a 50°C, se tamiza de nuevo (tamaño de malla 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla terminada se comprime para formar comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg

25 Diámetro: 10 mm, biplano, con facetas en ambas caras y una muesca en una cara.

Ejemplo B

Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

30	Un comprimido contiene:	
	sustancia activa	150,0 mg
	lactosa en polvo	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
	sílice coloidal	10,0 mg
35	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato de magnesio	1,0 mg
		300,0 mg

151

Preparación:

La sustancia activa mezclada con la lactosa, el almidón de maíz y la sílice se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se hace pasar a través de un tamiz con tamaño de malla de 1,5 mm. Los gránulos, secados a 45°C, se hacen pasar a través del mismo tamiz de nuevo y se mezclan con la cantidad especificada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se comprimen comprimidos.

Peso del comprimido: 300 mg

troquel: 10 mm, plano

10

Ejemplo CCápsulas de gelatina dura que contienen 150 mg de sustancia activaComposición:

1 cápsula contiene:

15	sustancia activa		150,0 mg
	almidón de maíz (secado)	aprox.	180,0 mg
	lactosa (en polvo)	aprox.	87,0 mg
	estearato de magnesio		3,0 mg
			aprox. 420,0 mg

20

Preparación:

La sustancia activa se mezcla con los excipientes, se hace pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,75 mm y se mezcla de forma homogénea utilizando un aparato adecuado. La mezcla terminada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

25 Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

Valvas de la cápsula : cápsula de gelatina dura de tamaño 1.

Ejemplo DSupositorios que contienen 150 mg de sustancia activaComposición:

1 supositorio contiene:

	sustancia activa	150,0 mg
	polietilenglicol 1500	550,0 mg
	polietilenglicol 6000	460,0 mg
35	monoestearato de polioxietilensorbitano	840,0 mg
		2.000,0 mg

Preparación:

Después de que se ha derretido la masa de supositorio, se distribuye la sustancia activa de forma homogénea en ella y la masa fundida se vierte en moldes enfriados.

5 Ejemplo EAmpollas que contienen 10 mg de sustancia activaComposición:

	sustancia activa	10,0 mg	
	ácido clorhídrico	0,01 N c.s.	
10	agua doblemente destilada	hasta	2,0 ml

Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se esteriliza mediante filtración y se transfiere a ampollas de 2 ml.

15

Ejemplo FAmpollas que contienen 50 mg de sustancia activaComposición:

	sustancia activa	50,0 mg	
20	ácido clorhídrico	0,01 N	c.s.
	agua doblemente destilada	hasta	10,0 ml

Preparación:

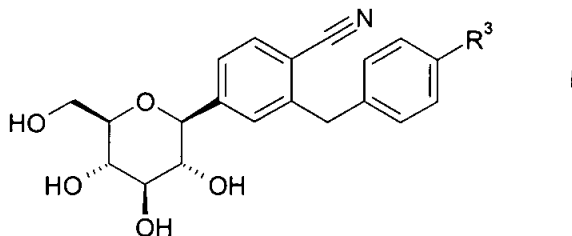
La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se esteriliza mediante filtración y se transfiere a ampollas de 10 ml.

25

REIVINDICACIONES

1. Derivado de benzonitrilo sustituido con glucopiranosilo de fórmula I

5



en la que

- 10 R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, iso-butilo, terc.-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroxi-ciclohexilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxi-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroximetil, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfenilo, metilsulfonilo, etilsulfenilo, etilsulfonilo, trimetilsililo o ciano,

- o un derivado de los mismos, en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (alquil C_{1-18})carbonilo, (alquil C_{1-18})oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C_{1-3})-carbonilo; incluidos sus tautómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos; y sus sales fisiológicamente aceptables.

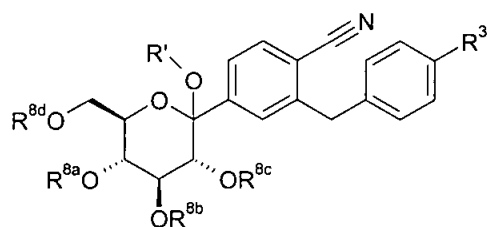
- 25 2. Derivado de benzonitrilo sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo O-6 del grupo β -D-glucopiranosilo está reemplazado por un grupo seleccionado entre (alquil C_{1-8})carbonilo, (alquil C_{1-8})oxicarbonilo y fenilcarbonilo, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

30

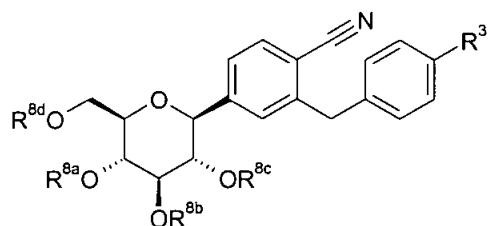
3. Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 con ácidos inorgánicos u orgánicos.

4. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.
- 5
5. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o estados que pueden verse influidos por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT.
- 10
6. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de trastornos metabólicos.
- 15
7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes, acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia.
- 20
8. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2.
- 25
9. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, para preparar una composición farmacéutica para prevenir la degeneración de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de células beta pancreáticas.
- 30
- 35

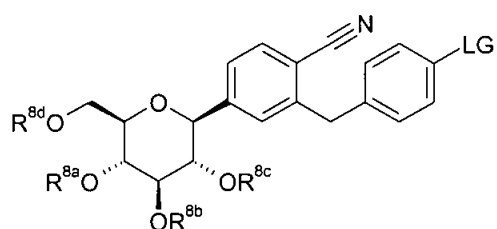
10. 5 Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar, demorar o tratar enfermedades o estados atribuidos a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente que lo necesita.
11. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, para preparar diuréticos y/o antihipertensivos.
- 10 12. Derivado de benzonitrilo sustituido con glucopiranosilo de fórmula II, III, i.1, i.2, i.3, i.4, i.5 o i.6



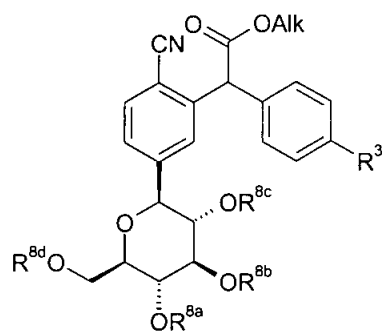
II



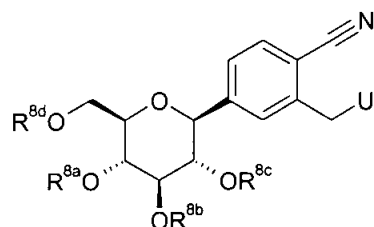
III



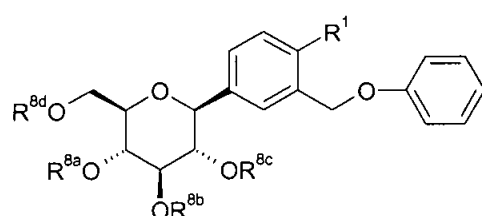
I.1



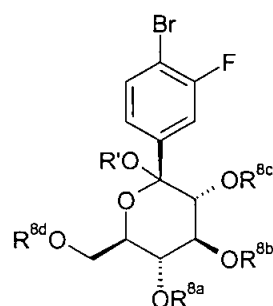
i.2



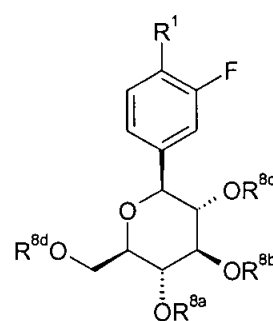
i.3



i.4



i.5



i.6

en la que

R³ se define como en la reivindicación 1 y

R' significa H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, en los que los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

5 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, independientemente entre sí, significan hidrógeno o un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo (alquil C₁₋₄)carbonilo, (alquil C₁₋₄)oxicarbonilo, arilcarbonilo, aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo y aril-(alquil C₁₋₃)-oxicarbonilo, o significan un grupo R^aR^bR^cSi o un grupo cetal o acetal, particularmente un grupo alquilideno o arilalquilideno cetal o acetal, mientras que en cada caso dos grupos R^{8a}, R^{8b}, R^{8c},
10 R^{8d} adyacentes pueden formar un grupo cetal o acetal cíclico o un enlace 1,2-di(alcoxi C₁₋₃)-1,2-di(alquil C₁₋₃)-etileno, mientras que el puente etileno mencionado anteriormente forma, junto con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo piranosa, un anillo dioxano sustituido, particularmente un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxi C₁₋₃)-1,4-dioxano, y mientras que los grupos alquilo, arilo
15 y/o bencilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno o alcoxi C₁₋₃, y mientras que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C₁₋₃)-amino; y

R^a, R^b, R^c, independientemente entre sí, significan alquilo C₁₋₄, arilo o aril-(alquil C₁₋₃), en los que los grupos arilo o alquilo pueden estar mono- o polisustituidos con
20 halógeno;

en los que los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos quieren dar a entender grupos fenilo o naftilo, preferiblemente grupos fenilo; y

Alk significa alquilo C₁₋₄; y

R¹ significa cloro, bromo, ciano, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o un
25 derivado del mismo, un boro o grupo sililo, un grupo aldehído protegido o enmascarado, o un grupo amino protegido o enmascarado, preferiblemente R¹ significa Br o CN; y

LG significa un grupo saliente tal como Br, I o -O-(SO₂)-CF₃; y

U significa Cl, Br, I, -O-CO-alquilo C₁₋₄, -O-C(=O)-O-alquilo C₁₋₄ o -OPO(O-alquilo
30 C₁₋₄)₂;

incluidos sus tautómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos; y sus sales fisiológicamente aceptables.

RESUMEN

DERIVADOS DE BENZONITRILO SUSTITUIDOS CON GLUCOPIRANOSILO,
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN COMPUESTOS DE
ESTE TIPO, SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACIÓN

5

Derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo definidos de acuerdo
con la reivindicación 1, incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas
y sus sales. Los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento
de trastornos metabólicos.

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/054248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D309/10 A61K31/351

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)
C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/092877 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application the whole document	1-12
P,X	WO 2007/014894 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 8 February 2007 (2007-02-08) page 52; example XX	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

5 June 2007

Date of mailing of the international search report

18/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Klein, Didier

160

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/054248

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005092877	A1	06-10-2005	AR 048041 A1	22-03-2006
			AU 2005225511 A1	06-10-2005
			CA 2557801 A1	06-10-2005
			KR 20060133021 A	22-12-2006
WO 2007014894	A	08-02-2007	US 2007027092 A1	01-02-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2007/054248

International filing date (day/month/year)
02.05.2007

Priority date (day/month/year)
03.05.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D309/10 A61K31/351

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

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

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

2. FURTHER ACTION

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Klein, Didier

Telephone No. +49 89 2399-7896



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/054248

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:
see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2007/054248

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	<u>---</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>---</u>
	No: Claims	<u>1-12</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	<u>---</u>

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item V

Priority

It appears that the compounds of claim 1 wherein R³ is 1-hydroxy-cyclopropyl, 1-hydroxy-cyclobutyl, 1-hydroxy-cyclopentyl, 1-hydroxy-cyclohexyl are not covered by priority document.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2005/092877 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 6 October 2005 (2005-10-06) cited in the application
- D2: WO 2007/014894 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMME) 8 February 2007 (2007-02-08)

1) Novelty (Art. 33(2) PCT) :

The subject-matter of the present application concerns substituted benzonitrile C-glucosides.

Since none of the available prior seem to disclose the subject-matter of claims 1-12, said claims are considered new according to Art. 33(2) PCT.

2) Inventive step (Art. 33(3) PCT) :

claims 1-11 are not considered inventive for the following reasons :

- a) The applicant has not made credible that the compounds of the present application have any activity. In fact, the application contains procedures concerning how the compounds are to be tested but actually does not contain any data at all.

There seem to be only a passage on page 26 which says "the compounds...**may for example** have EC values below 1000 nM, **particularly**", which meaning is not really clear.

Under such circumstances, inventiveness cannot be acknowledged for said claims.

- b) Even, if data had been furnished in the application, as it appears that the subject-matter of the present application is a **selection** of the prior art document D1, comparative data or a **supported convincing** argumentation vis-à-vis D1 showing an unexpected effect or technical advantage would have been required. As this does not seem to be the case in the present application, inventiveness cannot be granted

Concerning claim 12, inventiveness will be granted once inventiveness of the compounds of claims 1-2 has been acknowledged and only for those compounds which share essential technical feature with the final compounds (in other words a nitrile group).

3) Industrial application (Art. 33(4) PCT) :

Claims 1-12 appear to comply with the requirements of Art. 33(4) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2007/014894	08.02.2007	26.07.2006	27.07.2005 02.09.2005

D2 which is an intermediate document, is not prior art according to the Chap II PCT proceedings. Its content will probably affect the novelty of the regional European proceeding to come see example XX on page 52.

Nevertheless, the extensive examination of that document, on the question whether it constitutes prior art or not, will depend essentially on the analysis of the claimed priority

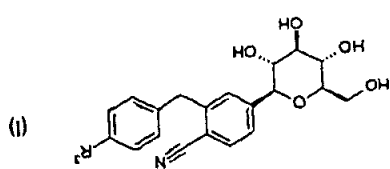
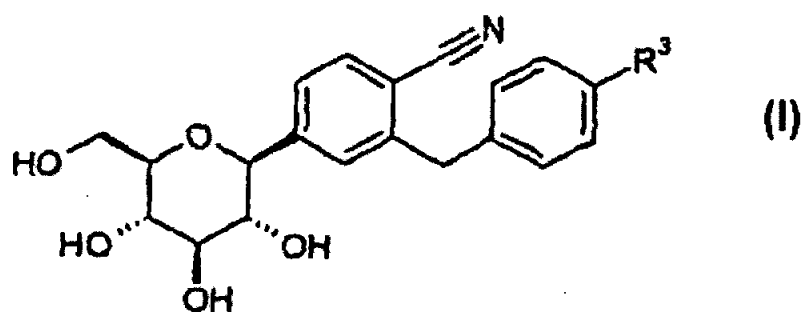
166

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/054248

rights of the present application and will only be performed in the regional European proceedings to come.



169

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 82,950
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80663855	20/10/2008	22,020,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

09255-841-109-3



No. 08-116970-00000-0000

Fecha: 2008-10-31 17:03:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 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 un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra B. D. R. B. C.
Firma Responsable

Fecha Oct-31-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

121

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

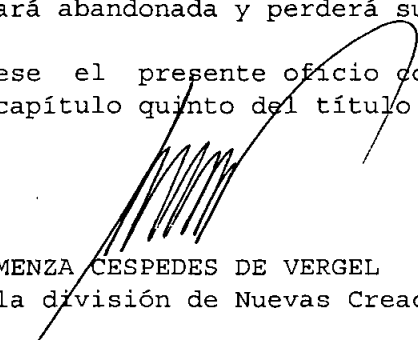
REFERENCIA	Radicación No.	8 116970
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/054248
	Fecha inicio fase nacional	03/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 1 5 6 0 9

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 DIC. 2008
adpall