

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

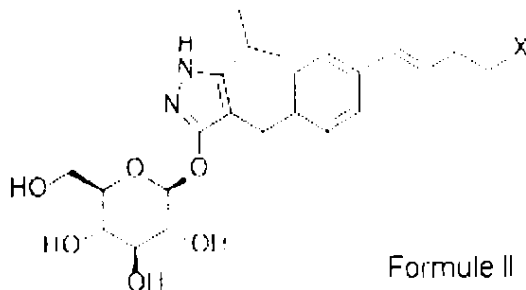
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 37501 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4155; A61K 31/438;
C07D 487/10; C07D 471/10;
A61P 3/10**
- (43) Date de publication : **30.11.2016**
-
- (21) N° Dépôt : **37501**
- (22) Date de Dépôt : **02.05.2013**
- (30) Données de Priorité : **10.05.2012 US 61/645,101**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/US2013/039164 05.11.2014
- (71) Demandeur(s) : **ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **QU, Fucheng ; MANTLO, Nathan Bryan**
- (74) Mandataire : **H & H CONSULTING LAW FIRM**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS DE PYRAZOLE UTILISÉS EN TANT QU'INHIBITEURS DE SGLT1**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un composé de Formule (II) : X représentant ce qui suit : ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

P-ELI-232/WO

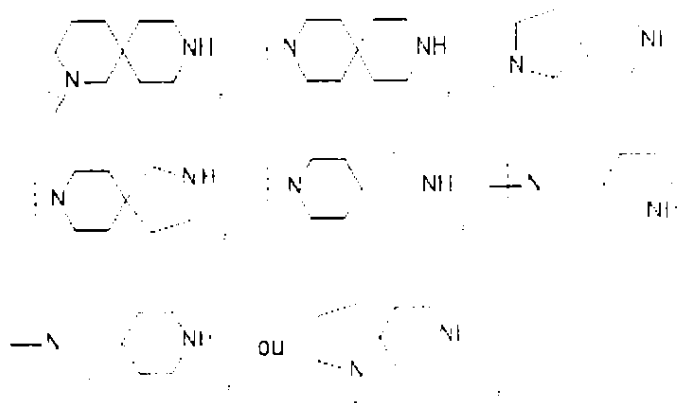
ABRÉGÉ

La présente invention concerne un composé de formule (II) :



5

X représentant ce qui suit :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2015/00495

31 MARS 2016

COMPOSÉS PYRAZOLE COMME INHIBITEURS DE SGLT1

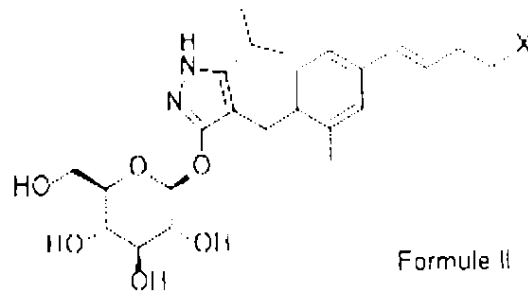
5 La présente invention concerne de nouveaux composés pyrazole, des compositions pharmaceutiques comprenant les composés, des procédés d'utilisation des composés pour traiter des troubles physiologiques, et des intermédiaires et des procédés utiles dans la synthèse des composés.

10 La présente invention concerne le domaine du traitement du diabète et d'autres maladies et troubles associés à l'hyperglycémie. Le diabète est un groupe de maladies qui sont caractérisées par des taux élevés de glucose dans le sang. Il affecte environ 25 millions de personnes aux États-Unis et est également la 7^{ème} cause de décès aux États-Unis selon la Feuille Nationale d'Information sur le Diabète 2011 (U.S. Department of Health and Human
15 Services, Centers for Disease Control and Prevention). Les cotransporteurs du glucose couplés au sodium (SGLT) sont l'un des transporteurs connus pour être responsables de l'absorption de glucides, tels que le glucose. Plus précisément, le SGLT1 est responsable du transport du glucose à travers la membrane de la bordure en brosse de l'intestin grêle. L'inhibition de SGLT1
20 peut entraîner une absorption réduite du glucose dans l'intestin grêle, procurant ainsi une approche utile pour le traitement du diabète.

Le brevet américain n° 7 655 632 décrit certains dérivés pyrazole ayant une activité inhibitrice de SGLT1 humain qui sont en outre décrits comme étant utiles pour la prévention ou le traitement d'une maladie associée à une
25 hyperglycémie, telle que le diabète. En outre, le document WO 2011/039338 décrit certains dérivés pyrazole ayant une activité inhibitrice de SGLT1/SGLT2, qui sont en outre décrits comme étant utiles pour le traitement de maladies osseuses, telles que l'ostéoporose.

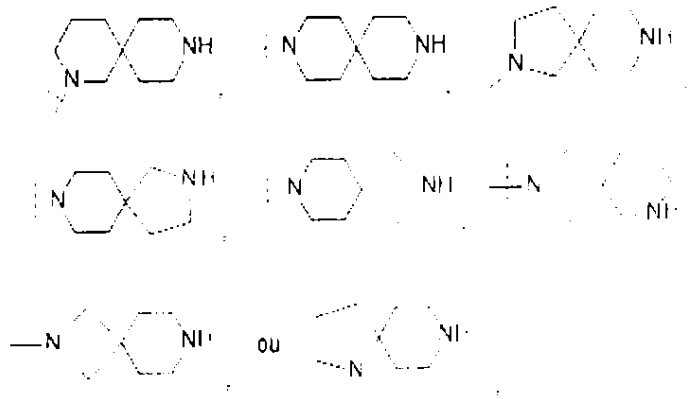
Il existe un besoin de médicaments et de traitements alternatifs pour le
30 diabète. La présente invention fournit certains nouveaux inhibiteurs de SGLT1 qui peuvent être appropriés pour le traitement du diabète.

En conséquence, la présente invention fournit un composé de formule II :



Formule II

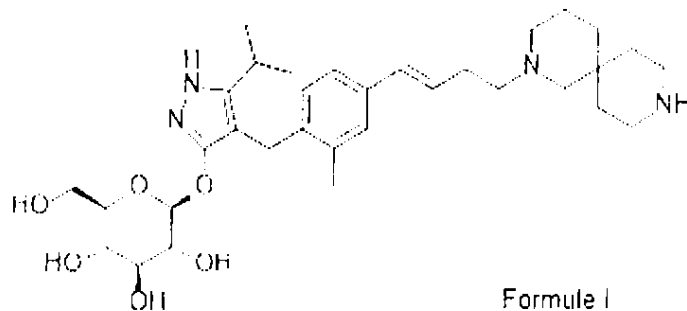
dans laquelle X représente ce qui suit :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5

La présente invention fournit en outre un composé de formule I :



Formule I

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

La présente invention fournit également une méthode de traitement du diabète chez un patient comprenant l'administration à un patient ayant besoin d'un tel traitement d'une quantité efficace d'un composé de formule I ou II, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. La présente invention fournit en outre une méthode de traitement du diabète de type 1 chez un patient comprenant l'administration à un patient ayant besoin d'un tel traitement d'une

10

quantité efficace d'un composé de formule I ou II, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. En outre, la présente invention fournit une méthode de traitement du diabète de type 2 chez un patient comprenant l'administration à un patient ayant besoin d'un tel traitement d'une

5 quantité efficace d'un composé de formule I ou II, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. La présente invention fournit également une méthode de traitement d'une intolérance au glucose (IGT pour « impaired glucose tolerance »), d'une hyperglycémie modérée à jeun (IFG pour « impaired fasting glucose »), ou du syndrome métabolique chez un

10 patient comprenant l'administration à un patient ayant besoin d'un tel traitement d'une quantité efficace d'un composé de formule I ou II, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

En outre, la présente invention fournit un composé de formule I ou II, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation en

15 thérapie, en particulier pour le traitement du diabète. En outre, la présente invention fournit un composé de formule I ou II, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation dans le traitement du diabète de type 1. En outre, la présente invention fournit un composé de formule I ou II, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation dans le

20 traitement du diabète de type 2. La présente invention fournit également l'utilisation d'un composé de formule I ou II, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du diabète. En outre, la présente invention fournit l'utilisation d'un composé de formule I ou II, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de

25 celui-ci, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du diabète de type 1. La présente invention fournit également l'utilisation d'un composé de formule I ou II, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du diabète de type 2. L'invention fournit également l'utilisation d'un composé de formule I ou II, ou

30 d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'IGT, de l'IFG, ou du syndrome métabolique.

L'invention fournit en outre une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I ou II, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison avec un ou plusieurs supports, diluants ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Dans un mode de réalisation particulier, la composition comprend en outre un ou plusieurs autres agents thérapeutiques. Cette invention englobe également de nouveaux intermédiaires et procédés pour la synthèse du composé de formule I ou II.

Tels qu'ils sont utilisés ici, les termes « traitement » ou « traiter » incluent interdire, contenir, ralentir, arrêter, ou inverser la progression ou la gravité d'un symptôme ou d'un trouble existant.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme « patient » fait référence à un mammifère, tel qu'une souris, un cobaye, un rat, un chien, ou un humain. Il est entendu que le patient préféré est un humain.

Telle qu'elle est utilisée ici, l'expression « quantité efficace » fait référence à la quantité ou la dose du composé de l'invention, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci qui, lors de l'administration d'une dose unique ou multiple au patient, fournit l'effet souhaité chez le patient sous diagnostic ou traitement.

Une quantité efficace peut être facilement déterminée par le médecin traitant, comme homme de l'art, par l'utilisation de techniques connues et par l'observation des résultats obtenus dans des circonstances analogues. Afin de déterminer la quantité efficace pour un patient, un certain nombre de facteurs sont pris en compte par le diagnosticien en titre, y compris, mais non limités à : l'espèce de mammifère ; sa taille, son âge et son état de santé général ; la maladie ou le trouble spécifique en cause ; le degré ou la complexité ou la gravité de la maladie ou du trouble ; la réponse du patient individuel ; le composé particulier administré ; le mode d'administration ; les caractéristiques de biodisponibilité de la préparation administrée ; le schéma posologique choisi ; l'utilisation d'une médication concomitante ; et d'autres circonstances pertinentes.

Les composés de formules I et II sont généralement efficaces sur une large plage de doses. Par exemple, les doses journalières entrent normalement

dans la plage d'environ 0,01 à environ 30 mg/kg de poids corporel. Dans certains cas, des niveaux de doses inférieurs à la limite inférieure de la plage susmentionnée peuvent être plus qu'adéquats, tandis que dans d'autres cas, des doses encore plus fortes peuvent être employées sans provoquer aucun effet secondaire nocif, et donc la plage de doses ci-dessus n'est en aucune façon destinée à limiter la portée de l'invention.

Les composés de l'invention sont de préférence formulés sous la forme de compositions pharmaceutiques administrées par une voie quelconque qui rend le composé biodisponible. Idéalement, ces compositions sont destinées à une administration orale. De telles compositions pharmaceutiques et les procédés pour leur préparation sont bien connus dans l'art. (Voir, par exemple, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, éditeur, 21^{ème} édition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

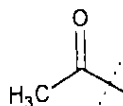
Dans un autre aspect de l'invention, les présents composés sont administrés en combinaison avec un ou plusieurs agents thérapeutiques, tels que des agents antidiabétiques. Une administration en combinaison comprend une administration simultanée ou séquentielle. En outre, une administration simultanée de la combinaison peut s'effectuer sous la forme d'une unique dose de la combinaison ou de doses distinctes de chaque agent thérapeutique. Les exemples d'agents antidiabétiques comprennent la metformine ; un inhibiteur de DPPIV, comme la sitagliptine ou linagliptine ; une sulfonurée, comme le glimépiride ; une thiazolidinedione, telle que la pioglitazone ; une insuline basale, telle que l'insuline glargine ; une insuline à action rapide, comme HUMALOG ou NOVOLOG ; Un agoniste de GLP-1, tel que l'exénatide ou le liraglutide ; un inhibiteur de SGLT2, comme la dapagliflozine ou l'empagliflozine ; un antagoniste du récepteur du glucagon, tel que LY2409021 ; et analogues.

Les composés de formules I et II sont préparés comme illustré à la fois sur les schémas et dans les exemples ci-dessous. Les réactifs et les matières premières sont facilement accessibles pour l'homme de l'art. Tous les substituants, sauf indication contraire, sont tels que définis précédemment. Il

est entendu que ces schémas, ces préparations et ces exemples ne sont en aucune façon destinés à être limitants pour la portée de l'invention.

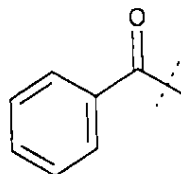
Les exemples de résolutions comprennent les techniques de cristallisation sélective ou la chromatographie chirale. (Voir, par exemple J. Jacques, et al., « Enantiomers, Racemates, and Resolutions », John Wiley and Sons, Inc., 1981, et E.L. Eliel et S.H. Wilen, « Stereochemistry of Organic Compounds », Wiley-Interscience, 1994). Il devrait en outre être évident pour l'homme de l'art que la séparation et l'isolement, par chromatographie, chromatographie chirale ou cristallisation sélective, de diastéréoisomères individuels ou d'isomères géométriques de formule I ou II, ou de diastéréoisomères individuels ou d'isomères géométriques d'intermédiaires conduisant à la formule I ou II, peut avoir lieu à n'importe quel moment approprié dans la synthèse.

Tel qu'il est utilisé ici, « δ » fait référence à parties par million en bas champ par rapport au tétraméthylsilane ; « min » fait référence à minute ou minutes ; « THF » désigne le tétrahydrofurane ; « MeOH » désigne le méthanol ou alcool méthylique ; « CLPH » désigne la chromatographie liquide haute performance ; Le terme « Ac » désigne un substituant acétyle de la structure suivante :



20

Le terme « Bz » fait référence à un substituant benzoyle de la structure suivante :



25

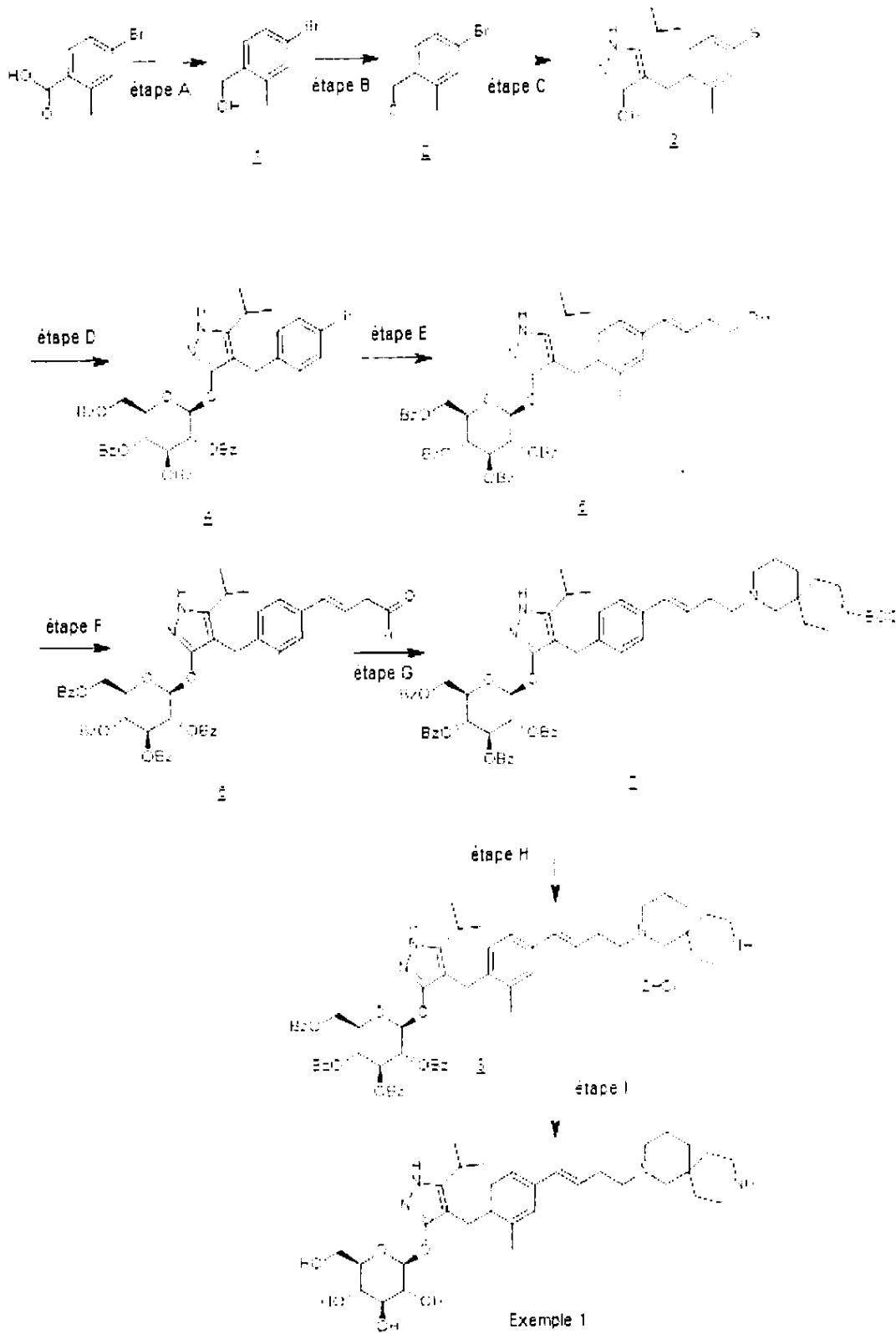
Le terme « BOC » désigne un groupe protecteur t-butyloxycarbonyle. Les sels pharmaceutiquement acceptables et une méthodologie commune pour leur préparation sont bien connus dans l'art. Voir, par exemple,

Gould, P.L., « Salt selection for basic drugs, » *International Journal of Pharmaceutics*, 33 : 201-217 (1986); Bastin *et al.* « Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities », *Organic Process Research and Development*, 4 : 427-435 (2000) ; et S.M. Berge, et al.,

5 « Pharmaceutical Salts, » *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 66, n° 1, janvier 1977. Le spécialiste de l'art de la synthèse appréciera que les composés de formule I et II, en tant qu'amines, sont des bases organiques, et qu'ils sont facilement convertis et isolés sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables, tels que les sels tartrate ou HCl, au moyen de techniques et de

10 conditions bien connues de l'homme du métier spécialiste de la technique.

Schéma 1



Préparation 1

Synthèse du (4-bromo-2-méthyl-phényl)méthanol.

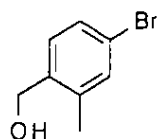


Schéma 1, étape A : ajouter du complexe borane-tétrahydrofurane
5 (0,2 mole, 200 ml, solution 1,0 M) à une solution d'acide 4-bromo-2-
méthylbenzoïque (39 g, 0,18 mole) dans du tétrahydrofurane (200 ml). Après
18 heures à température ambiante, éliminer le solvant sous pression réduite
pour donner un solide. Purifier par une chromatographie éclair pour donner le
composé indiqué en titre sous la forme d'un solide blanc (32,9 g, 0,16 mole).
10 RMN ¹H (CDCl₃) : δ 1,55 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 7,18-7,29 (m, 3H).

Variante de synthèse du (4-bromo-2-méthyl-phényl)méthanol.

Un complexe borane-sulfure de diméthyle (2M dans du THF : 116 ml,
0,232 mole) est ajouté lentement à une solution d'acide 4-bromo-2-
15 méthylbenzoïque (24,3 g, 0,113 mole) dans du tétrahydrofurane anhydre (THF,
146 ml) à 3°C. Après agitation à froid pendant 10 minutes, le bain de
refroidissement est retiré et la réaction est laissée réchauffer lentement à
température ambiante. Après 1 heure, la solution est refroidie à 5°C, et de l'eau
(100 ml) est ajoutée lentement. De l'acétate d'éthyle (100 ml) est ajouté et les
20 phases sont séparées. La couche organique est lavée avec une solution
aqueuse saturée de NaHCO₃ (200 ml) et séchée sur du Na₂SO₄. Une filtration
et une concentration sous pression réduite donnent un résidu qui est purifié par
filtration à travers un court tampon de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle
à 15%/iso-hexane pour donner le composé indiqué en titre (20,7 g, rendement
25 de 91,2 %). MS (m/z) : 183/185 (M+1-18).

Préparation 2

Synthèse du 4-bromo-1-chlorométhyl-2-méthyl-benzène.

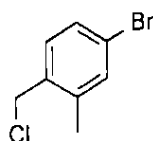


Schéma 1, étape B : ajouter du chlorure de thionyle (14,31 ml, 0,2 mole)
5 à une solution de (4-bromo-2-méthyl-phényl)méthanol (32,9 g, 0,16 mole) dans
du dichlorométhane (200 ml) et du diméthylformamide (0,025 mole, 2,0 ml) à
0°C. Après 1 heure à température ambiante, verser le mélange dans de l'eau
glacée (100 g), extraire avec du dichlorométhane (300 ml), laver l'extrait avec
10 une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium (30 ml) et de la saumure
(200 ml), sécher sur du sulfate de sodium, et concentrer sous pression réduite
pour donner le composé indiqué en titre brut sous la forme d'un solide blanc
(35,0 g, 0,16 mole). Le matériau est utilisé à l'étape de réaction suivante sans
purification supplémentaire. RMN ¹H (CDCl₃) : δ 2,38 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,13-
7,35 (m, 3H).

15

Variante de synthèse du 4-bromo-1-chlorométhyl-2-méthyl-benzène.

Du chlorure de méthanesulfonyle (6,83 ml, 88,3 mmoles) est ajouté
lentement à une solution de (4-bromo-2-méthyl-phényl)méthanol (16,14 g,
80,27 mmoles) et de triéthylamine (16,78 ml ; 120,4 mmoles) dans du
20 dichlorométhane (80,7 ml) refroidie dans un mélange de glace/eau. Le mélange
est laissé réchauffer lentement à température ambiante et est agité pendant
16 heures. Davantage de chlorure de méthanesulfonyle (1,24 ml ; 16,1 mmoles)
est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures.
De l'eau (80 ml) est ajoutée et les phases sont séparées. La couche organique
25 est lavée avec de l'acide chlorhydrique (1N ; 80 ml), puis une solution aqueuse
saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (80 ml), puis de l'eau (80 ml), et est
séchée sur du Na₂SO₄. Une filtration et une concentration sous pression réduite
donnent un résidu qui est purifié par une chromatographie éclair (en éluant
avec de l'hexane) pour donner le composé indiqué en titre (14,2 g ; rendement

de 80,5 %). RMN ¹H (300,11 MHz, CDCl₃) : δ 7,36-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Préparation 3

5 Synthèse du 4-[(4-bromo-2-méthyl-phényl)méthyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-ol.

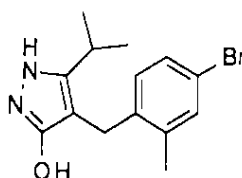


Schéma 1, étape C : ajouter de l'hydrure de sodium (8,29 g, 0,21 mole, dispersion à 60 % dans de l'huile) à une solution de 4-méthyl-3-oxovalérate de méthyle (27,1 ml, 0,19 mole) dans du tétrahydrofurane à 0°C. Après 30 min à

10 température ambiante, ajouter une solution de 4-bromo-1-chlorométhyl-2-méthyl-benzène (35,0 g, 0,16 mole) dans du tétrahydrofurane (50 ml). Chauffer le mélange résultant à 70°C pendant une nuit (18 heures). Ajouter de l'HCl 1,0 M (20 ml) pour éteindre la réaction. Extraire avec de l'acétate d'éthyle (200 ml), laver l'extrait avec de l'eau (200 ml) et de la saumure (200 ml), sécher

15 sur un Na₂SO₄, filtrer et concentrer sous pression réduite. Dissoudre le résidu résultant dans du toluène (200 ml) et ajouter de l'hydrazine monohydrate (23,3 ml, 0,48 mole). Chauffer le mélange à 120°C pendant 2 heures avec un appareil de Dean-Stark pour éliminer l'eau. Refroidir et éliminer le solvant sous pression réduite, dissoudre le résidu avec du dichlorométhane (50 ml) et du

20 méthanol (50 ml). Verser lentement cette solution dans un bécher contenant de l'eau (250 ml). Recueillir le produit précipité résultant par une filtration sous vide. Sécher sous vide dans une étuve pendant une nuit à 40°C pour donner le composé indiqué en titre sous la forme d'un solide (48,0 g, 0,16 mole). MS (m/z) : 311,0 (M+1), 309,0 (M-1).

25

Variante de synthèse du 4-[(4-bromo-2-méthyl-phényl)méthyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-ol.

Une solution de 4-bromo-1-chlorométhyl-2-méthyl-benzène (13,16 g, 59,95 mmoles) dans de l'acétonitrile (65,8 ml) est préparée. Du carbonate de

potassium (24,86 g, 179,9 mmoles), de l'iodure de potassium (11,94 g, 71,94 mmoles) et du 4-méthyl-3-oxovalérate de méthyle (8,96 ml, 62,95 mmoles) sont ajoutés. Le mélange résultant est agité à température ambiante pendant 20 heures. De l'acide chlorhydrique (2N) est ajouté pour obtenir un pH de 3. La solution est extraite avec de l'acétate d'éthyle (100 ml), la phase organique est lavée avec de la saumure (100 ml) et séchée sur du Na₂SO₄. Le mélange est filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans du toluène (65,8 ml) et de l'hydrazine monohydrate (13,7 ml, 0,180 mole) est ajoutée. Le mélange résultant est chauffé à reflux et l'eau est éliminée en utilisant un appareil de Dean et Stark. Après 3 heures, le mélange est refroidi à 90°C et de l'hydrazine monohydrate supplémentaire (13,7 ml, 0,180 mole) est ajoutée et le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure. Le mélange est refroidi et concentré sous pression réduite. Le solide résultant est trituré avec de l'eau (200 ml), filtré et séché dans une étuve sous vide sur du P₂O₅ à 60°C. Le solide est trituré dans de l'iso-hexane (200 ml) et filtré pour donner le composé indiqué en titre (14,3 g ; rendement de 77,1 %). MS (m/z) : 309/311 (M+1).

Préparation 4

20 Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-(4-bromo-2-méthylbenzyl)-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.

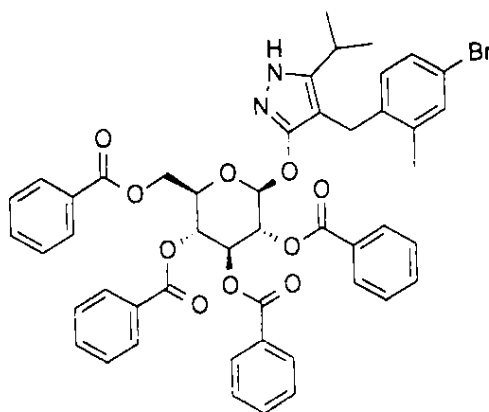


Schéma 1, étape D : dans une fiole de 1 litre, ajouter du 4-[(4-bromo-2-méthyl-phényl)méthyl]-5-isopropyl-1H-pyrazol-3-ol (20 g, 64,7 mmoles), du tétrabenzoate de bromure d'alpha-D-glucopyranosyle (50 g, 76 mmoles), du

chlorure de benzyltributylammonium (6 g, 19,4 mmoles), du dichlorométhane (500 ml), du carbonate de potassium (44,7 g, 323 mmoles) et de l'eau (100 ml). Agiter le mélange réactionnel pendant une nuit à température ambiante. Extraire avec du dichlorométhane (500 ml). Laver l'extrait avec de l'eau (300 ml) et de la saumure (500 ml). Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer, et concentrer sous pression réduite. Purifier le résidu par une chromatographie éclair pour donner le composé indiqué en titre (37 g, 64 mmoles). MS (m/z) : 889,2 (M+1), 887,2 (M-1).

10

Préparation 5

Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-hydroxybut-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.

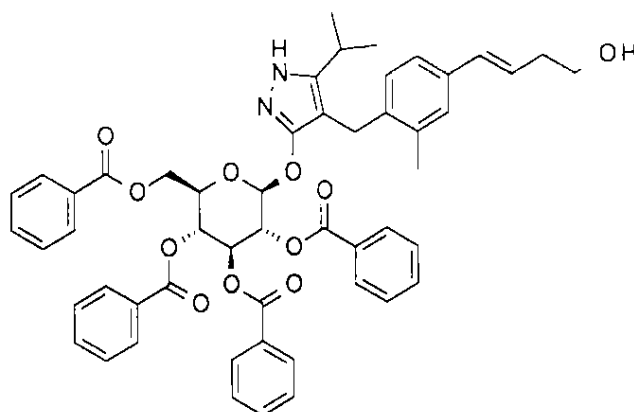
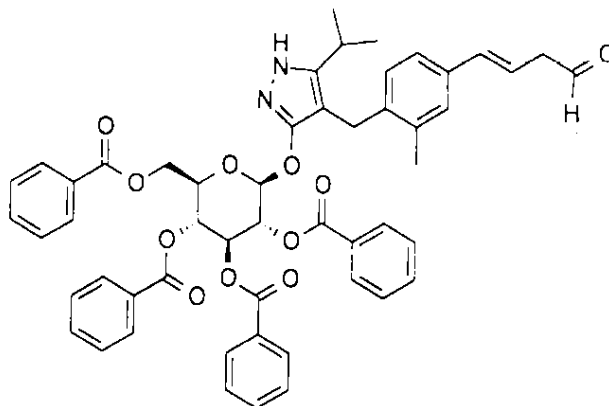


Schéma 1, étape E : ajouter du 3-butén-1-ol (0,58 ml, 6,8 mmoles) à une solution de 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-(4-bromo-2-méthylbenzyl)-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle (3 g, 3,4 mmoles) dans de l'acétonitrile (30 ml) et de la triéthylamine (20 ml). Dégazer la solution avec de l'azote pendant 10 minutes. Ajouter de la tri-o-tolylphosphine (205 mg, 0,67 mmole) et de l'acétate de palladium (76 mg, 0,34 mmole). Chauffer à reflux à 90°C pendant 2 heures. Refroidir à température ambiante et concentrer pour éliminer le solvant sous pression réduite. Purifier le résidu par une chromatographie éclair pour donner le composé indiqué en titre (2,1 g, 2,4 mmoles). MS (m/z) : 878,4 (M+1).

Préparation 6

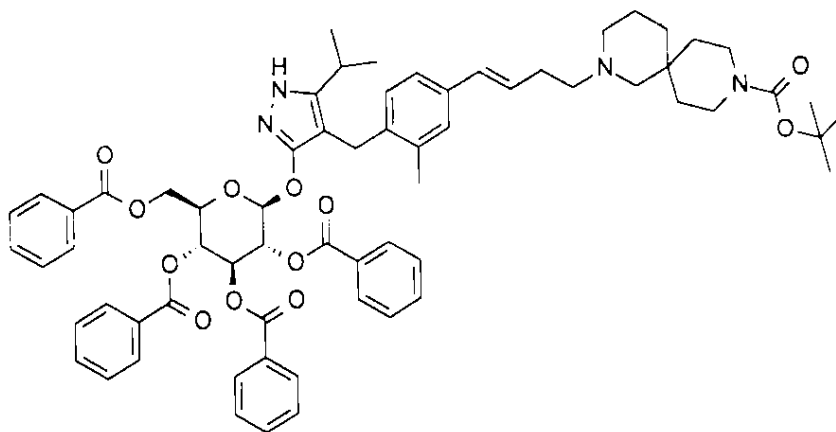
Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-oxybut-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.



- 5 Schéma 1, étape F : ajouter du 3,3,3-triacétoxy-3-iodophthalide (134 mg, 0,96 mmole) à une solution de 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-hydroxybut-1-én-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle (280 mg, 0,32 mmole) et de bicarbonate de sodium (133,8 mg, 1,6 mmole) dans du dichlorométhane (20 ml) à 0 °C. Après 15 minutes à
- 10 température ambiante, éteindre la réaction avec une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (10 ml). Extraire avec du dichlorométhane (30 ml). Laver l'extrait avec de l'eau (30 ml) et de la saumure (40 ml). Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer, et concentrer sous pression réduite. Purifier le résidu résultant par une chromatographie éclair pour donner le
- 15 composé indiqué en titre (270 mg, 0,31 mmole). MS (m/z) : 876,5 (M+1), 874,5 (M-1).

Préparation 7

Synthèse du 2-((3*E*)-4-[3-méthyl-4-((5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]1*H*-pyrazol-4-yl)méthyl)phényl]but-3-én-1-yl)-2,9-diazaspiro[5,5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle.



5

Schéma 1, étape G : ajouter du triacétoxyborohydrure de sodium (98 mg, 0,46 mmole) à une solution de 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1*E*)-4-oxybut-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yle (270 mg, 0,31 mmole) et de chlorhydrate de 2,9-diazaspiro[5.5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle (179 mg, 0,62 mmole) dans du 1,2-dichloroéthane (5 ml). Après 30 minutes à température ambiante, éteindre la réaction avec une solution aqueuse saturée bicarbonate de sodium (10 ml). Extraire avec du dichlorométhane (30 ml). Laver l'extrait avec de l'eau (30 ml) et de la saumure (40 ml), sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer et concentrer sous pression réduite. Purifier le résidu résultant par une chromatographie éclair pour donner le composé indiqué en titre (275 mg, 0,25 mmole). MS (m/z) : 1 115,6 (M+1).

10

15

Préparation 8

20 Synthèse du dichlorhydrate de 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1*E*)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undéc-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yle.

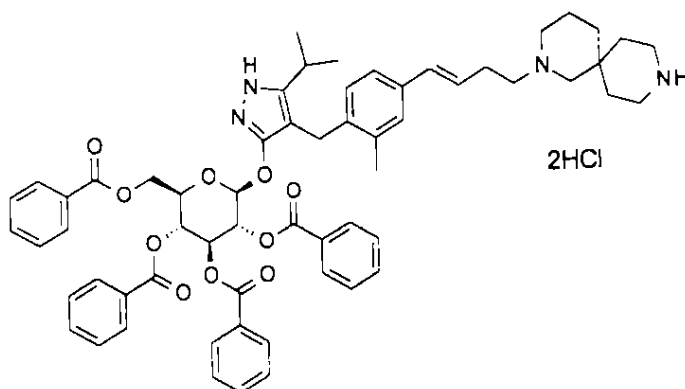


Schéma 1, étape H : ajouter du chlorure d'hydrogène (solution 4,0 M dans du 1,4-dioxane, 0,6 ml, 2,4 mmoles) à une solution de 2-((3*E*)-4-[3-méthyl-4-((5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1*H*-pyrazol-4-yl)méthyl)phényl]but-3-én-1-yl)-2,9-diazaspiro[5.5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle (275 mg, 0,25 mmole) dans du dichlorométhane (5 ml). Après une nuit (18 heures) à température ambiante, concentrer pour éliminer le solvant sous pression réduite pour donner le composé indiqué en

10

Exemple 1

Synthèse du bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1*E*)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undéc-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yle.

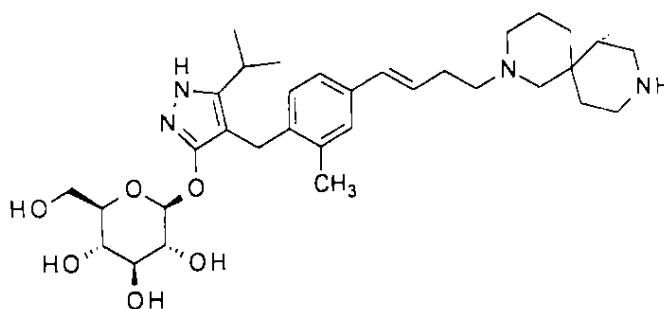


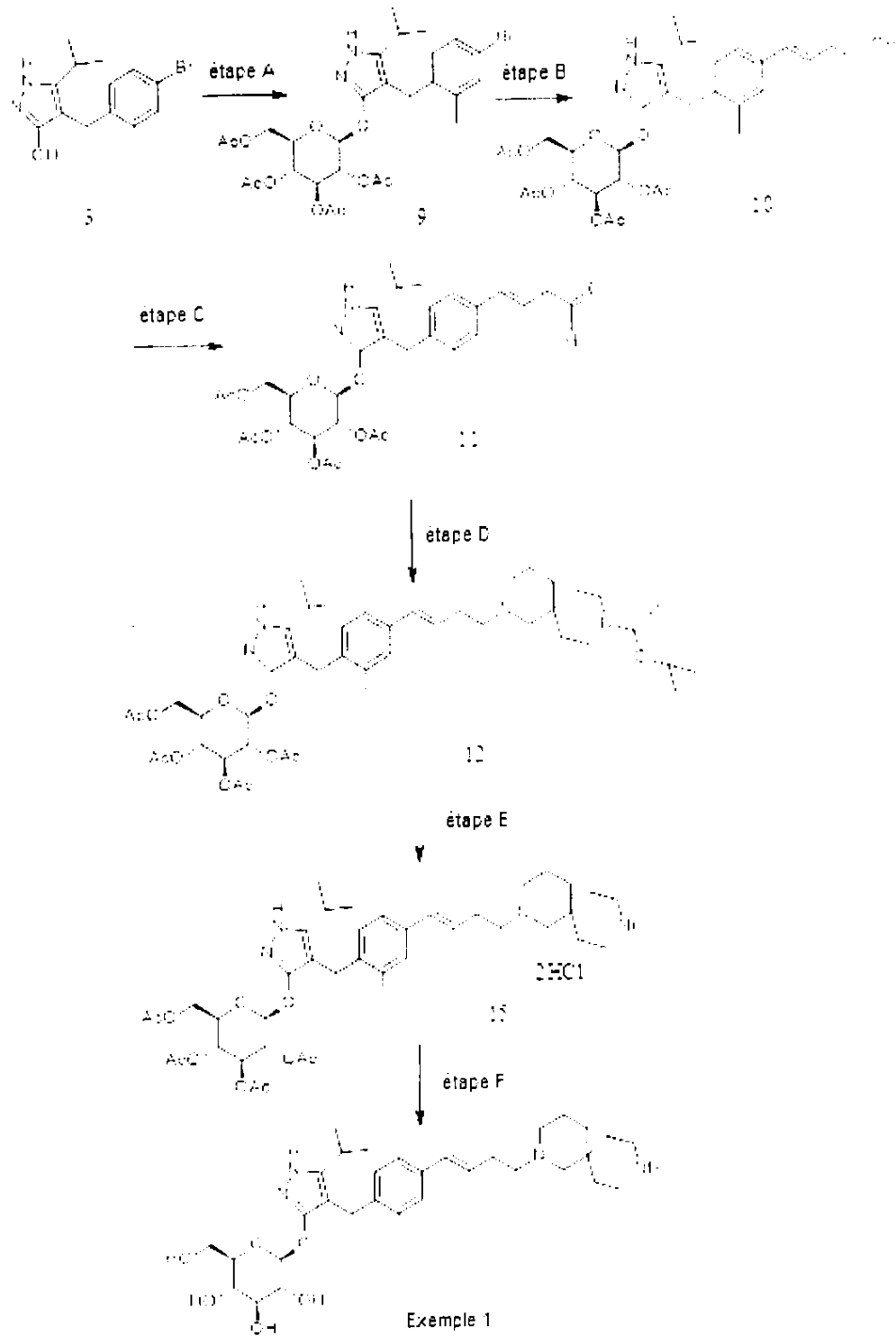
Schéma 1, étape I : ajouter de l'hydroxyde de sodium (0,5 ml, 0,5 mmole, solution 1,0 M) à une solution de dichlorhydrate de 2,3,4,6-tétra-O-benzoyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1*E*)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undéc-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yle (258 mg, 0,24 mmole) dans du méthanol (2 ml). Après 2 heures à 40 °C, concentrer pour éliminer le solvant sous pression réduite afin de donner un résidu, lequel est purifié par un

20

procédé de CLPH préparative : pH élevé, 25 % de B pendant 4 min, 25 à 40 % de B pendant 4 min à 85 ml/min au moyen d'une colonne C18XBridge ODB de 30 x 75 mm, 5 µm, solvant A – H₂O avec du NH₄HCO₃ à pH 10, solvant B - MeCN pour donner le composé indiqué en titre sous la forme d'un solide

5 (46 mg, 0,08 mmole). MS (m/z) : 598,8 (M+1), 596,8 (M-1).

Schéma 2



Préparation 9

- Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside de 4-(4-bromo-2-méthylbenzyl)-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.

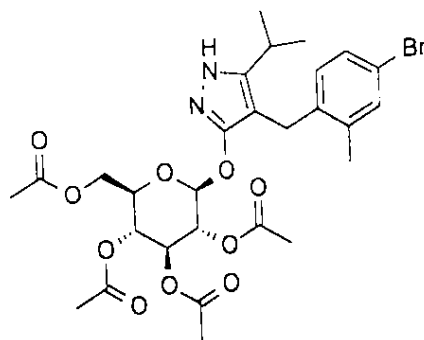


Schéma 2, étape A : dans une fiole de 1 l, ajouter du 4-[(4-bromo-2-méthyl-phényl)méthyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-ol (24 g, 77,6 mmoles), du bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-alpha-D-glucopyranosyle (50,4 g, 116 mmoles), du chlorure de benzyltributylammonium (5 g, 15,5 mmoles), du dichlorométhane (250 ml), du carbonate de potassium (32 g, 323 mmoles) et de l'eau (120 ml). Agiter le mélange réactionnel pendant une nuit à température ambiante. Extraire avec du dichlorométhane (450 ml). Laver l'extrait avec de l'eau (300 ml) et de la saumure (500 ml). Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer, et concentrer sous pression réduite. Purifier le résidu résultant par une chromatographie éclair pour donner le composé indiqué en titre (36,5 g, 57 mmoles). MS (m/z) : 638,5 (M+1), 636,5 (M-1).

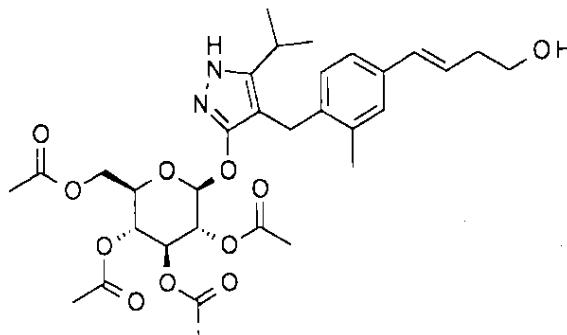
Variante de synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-(4-bromo-2-méthylbenzyl)-5-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yle.

Les réactifs 4-[(4-bromo-2-méthyl-phényl)méthyl]-5-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-ol (24,0 g, 77,6 mmoles), bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-alpha-D-glucopyranosyle (50,4 g, 116 mmoles), chlorure de benzyltributylammonium (4,94 g, 15,52 mmoles), carbonate de potassium (32,18 g, 232,9 mmoles), dichlorométhane (250 ml) et eau (120 ml) sont combinés et le mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures. Le mélange est partagé entre du dichlorométhane (250 ml) et de l'eau (250 ml). La phase organique est lavée avec de la saumure (250 ml), séchée sur du Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu résultant est purifié par une chromatographie éclair (en éluant avec de l'acétate d'éthyle à 10 % dans du dichlorométhane jusqu'à

de l'acétate d'éthyle à 70 % dans du dichlorométhane) pour donner le composé indiqué en titre (36,5 g ; rendement de 74 %). MS (m/z) : 639/641 (M+1).

Préparation 10

- 5 Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-hydroxybut-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.



- Schéma 2, étape B : ajouter du 3-butén-1-ol (6,1 ml, 70 mmoles) à une solution de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-(4-bromo-2-méthylbenzyl)-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle (15 g, 23,5 mmoles) dans de l'acétonitrile (200 ml) et de la triéthylamine (50 ml). Dégazer la solution avec de l'azote pendant 10 minutes. Ajouter de la tri-*o*-tolylphosphine (1,43 g, 4,7 mmoles) et de l'acétate de palladium (526 mg, 2,35 mmoles). Après un chauffage à reflux à 90 °C pendant 2 heures, refroidir, et concentrer pour éliminer le solvant sous pression réduite. Purifier le résidu résultant par une chromatographie éclair pour donner le composé indiqué en titre (7,5 g, 11,9 mmoles). MS (m/z) : 631,2 (M+1), 629,2 (M-1).

Préparation 11

- 20 Synthèse du 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-oxybut-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.

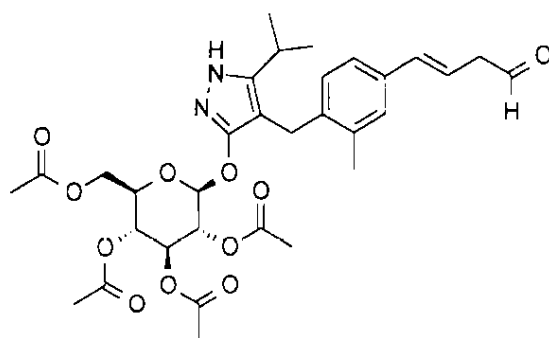


Schéma 2, étape C : ajouter du 3,3,3-triacétoxy-3-iodophthalide (2,1 g, 4,76 mmoles) à une solution de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-hydroxybut-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle (1,5 g, 2,38 mmoles) et de bicarbonate de sodium (2 g, 2,38 mmoles) dans du dichlorométhane (50 ml) à 0 °C. Après 15 minutes à température ambiante, éteindre la réaction avec une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (10 ml). Extraire avec du dichlorométhane (30 ml), laver l'extrait avec de l'eau (30 ml) et de la saumure (40 ml). Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer, et concentrer sous pression réduite. Purifier le résidu résultant par une chromatographie éclair pour donner le composé indiqué en titre (0,95 g, 1,51 mmole). MS (m/z) : 628,8 (M+1), 626,8 (M-1).

15

Préparation 12

Synthèse du 2-[(3E)-4-[3-méthyl-4-[(5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl)méthyl]phényl]but-3-én-1-yl]-2,9-diazaspiro[5,5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle.

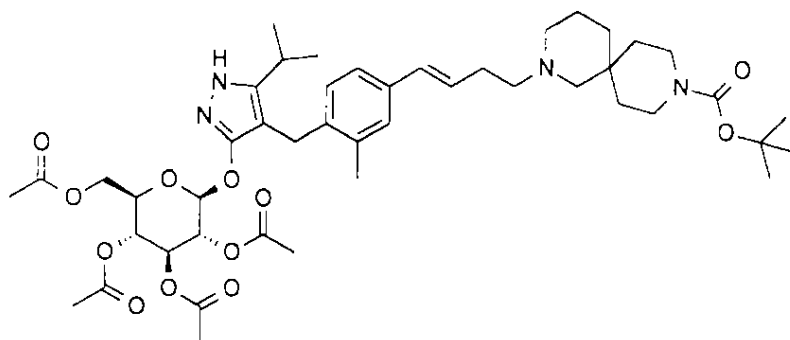
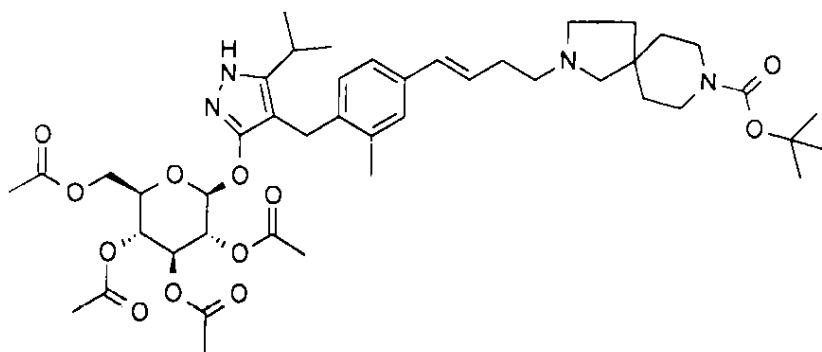


Schéma 2, étape D : ajouter du triacétoxyborohydrure de sodium (303 mg, 1,4 mmole) à une solution de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-oxybut-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle (600 mg, 0,95 mmole) et de chlorhydrate de 2,9-diazaspiro[5.5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle (333 mg, 1,2 mmole) dans du 1,2-dichloroéthane (30 ml). Après 30 minutes à température ambiante, éteindre la réaction avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (15 ml). Extraire avec du dichlorométhane (60 ml). Laver l'extrait avec de l'eau (30 ml) et de la saumure (60 ml). Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer, et concentrer sous pression réduite. Purifier le résidu résultant par une chromatographie éclair pour donner le composé indiqué en titre (500 mg, 0,58 mmole). MS (m/z) : 866,8, 867,8 (M+1), 864,8, 865,8 (M-1).

Préparation 13

15 Synthèse du 2-[(3E)-4-[3-méthyl-4-[(5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl)méthyl]phényl]but-3-én-1-yl]-2,8-diazaspiro[4,5]décane-8-carboxylate de tert-butyle.

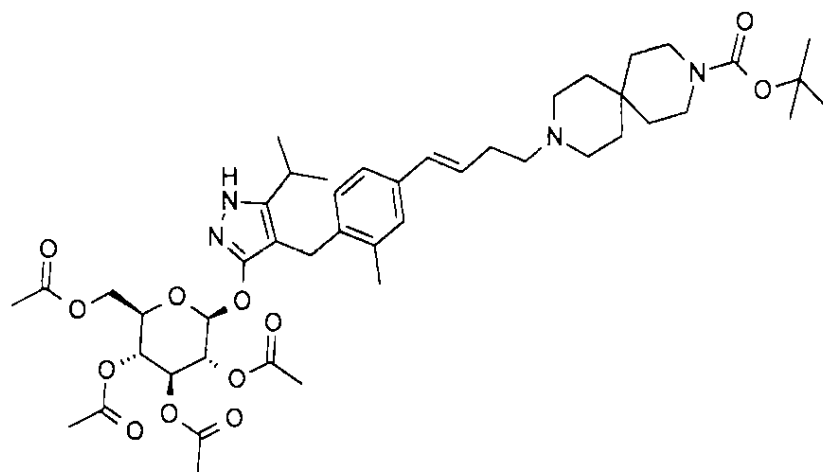


Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de
20 préparation 12. MS (m/z) : 852,8, 853,6 (M+1), 850,8, 851,6 (M-1).

Préparation 14

Synthèse du 9-[(3E)-4-[3-méthyl-4-[(5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl)méthyl]phényl]but-3-én-1-yl]-3,9-diazaspiro[5,5]undécane-3-carboxylate de tert-butyle.

25

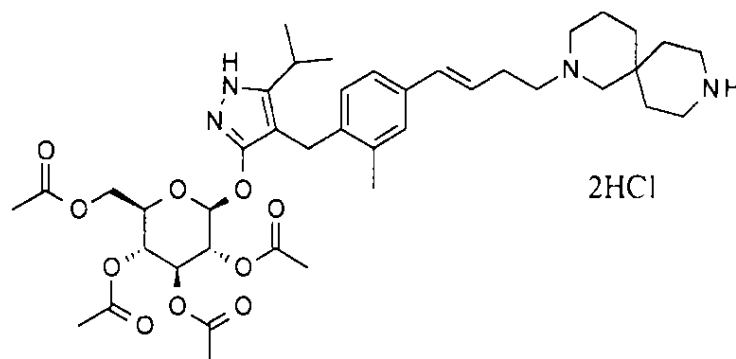


Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de préparation 12. MS (m/z) : 866,8, 867,6 (M+1), 864,8, 865,6 (M-1).

5

Préparation 15

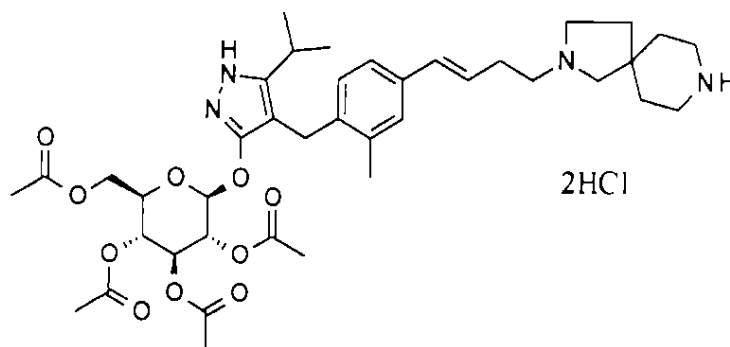
Synthèse du dichlorhydrate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(2,9-diazaspiro[5.5]undéc-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.



- 10 Schéma 2, étape E : ajouter du chlorure d'hydrogène (solution 4,0 M dans du 1,4-dioxane, 1,5 ml, 5,8 mmoles) à une solution de 2-[(3E)-4-[3-méthyl-4-({5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl}méthyl)phényl]but-3-én-1-yl]-2,9-diazaspiro[5.5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle (500 mg, 0,58 mmole) dans du dichlorométhane
- 15 (20 ml). Après 2 heures à température ambiante, concentrer pour éliminer le solvant sous pression réduite afin de donner le composé indiqué en titre sous la forme d'un solide (480 mg, 0,57 mmole). MS (m/z) : 767,4 (M+1).

Préparation 16

Synthèse du dichlorhydrate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(2,8-diazaspiro[4,5]déc-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.

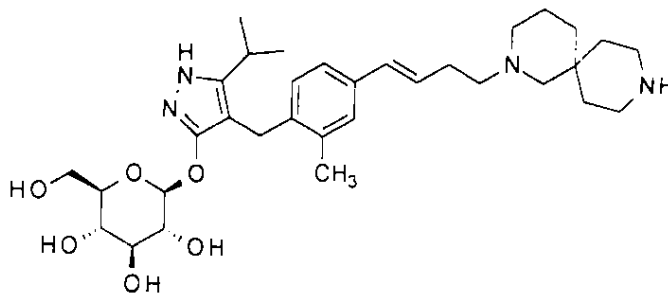


5

Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de préparation 15. MS (m/z) : 752,8, 753,8 (M+1), 750,8 (M-1).

Première variante de synthèse de l'exemple 1

- 10 Première variante de synthèse du bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(2,9-diazaspiro[5,5]undéc-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.



- 15 Schéma 2, étape F : ajouter du méthanol (5 ml), de la triéthylamine (3 ml) et de l'eau (3 ml) à du dichlorhydrate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(2,9-diazaspiro[5,5]undéc-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle (480 mg, 0,24 mmole). Après 18 heures (une nuit) à température ambiante, concentrer à siccité sous pression réduite. Purifier le résidu résultant par un procédé de CLPH
- 20 préparative : pH élevé, 25 % de B pendant 4 min, 25 à 40 % de B pendant 4 min à 35 ml/min en utilisant une colonne C18XBridge ODB de 30 x 75 mm,

5 μm , solvant A - H_2O avec du NH_4HCO_3 à pH 10, solvant B - MeCN pour donner le composé indiqué en titre sous la forme d'un solide (50 mg, 0,08 mmole).

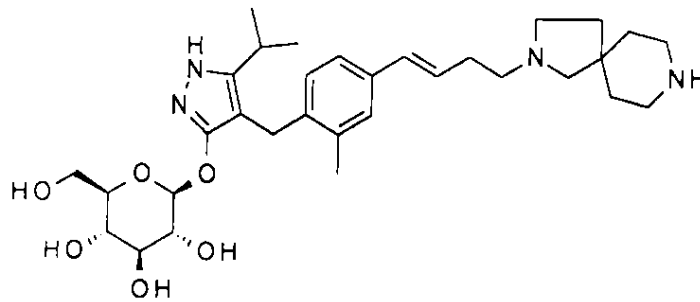
MS (m/z) : 598,8 (M+1), 596,8 (M-1). RMN ^1H (400,31 MHz, CD_3OD) : δ

5 7,11 (c, J = 1,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (c, J = 15,8 Hz, 1H), 6,16 (dt, J = 15,8, 6,3 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,81 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,72 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 2,44-2,33 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s large, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,43 (m, 2H),

10 1,30 (m, 2H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemple 2

Synthèse du bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(2,8-diazaspiro[4,5]déc-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.



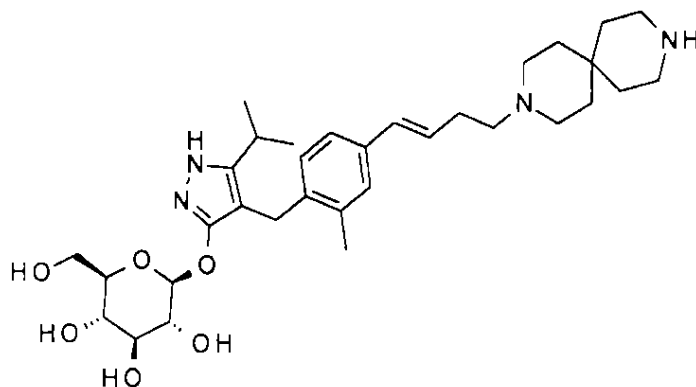
15

Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de synthèse de la première variante de l'exemple 1. MS (m/z) : 584,7 (M+1), 582,8 (M-1).

20

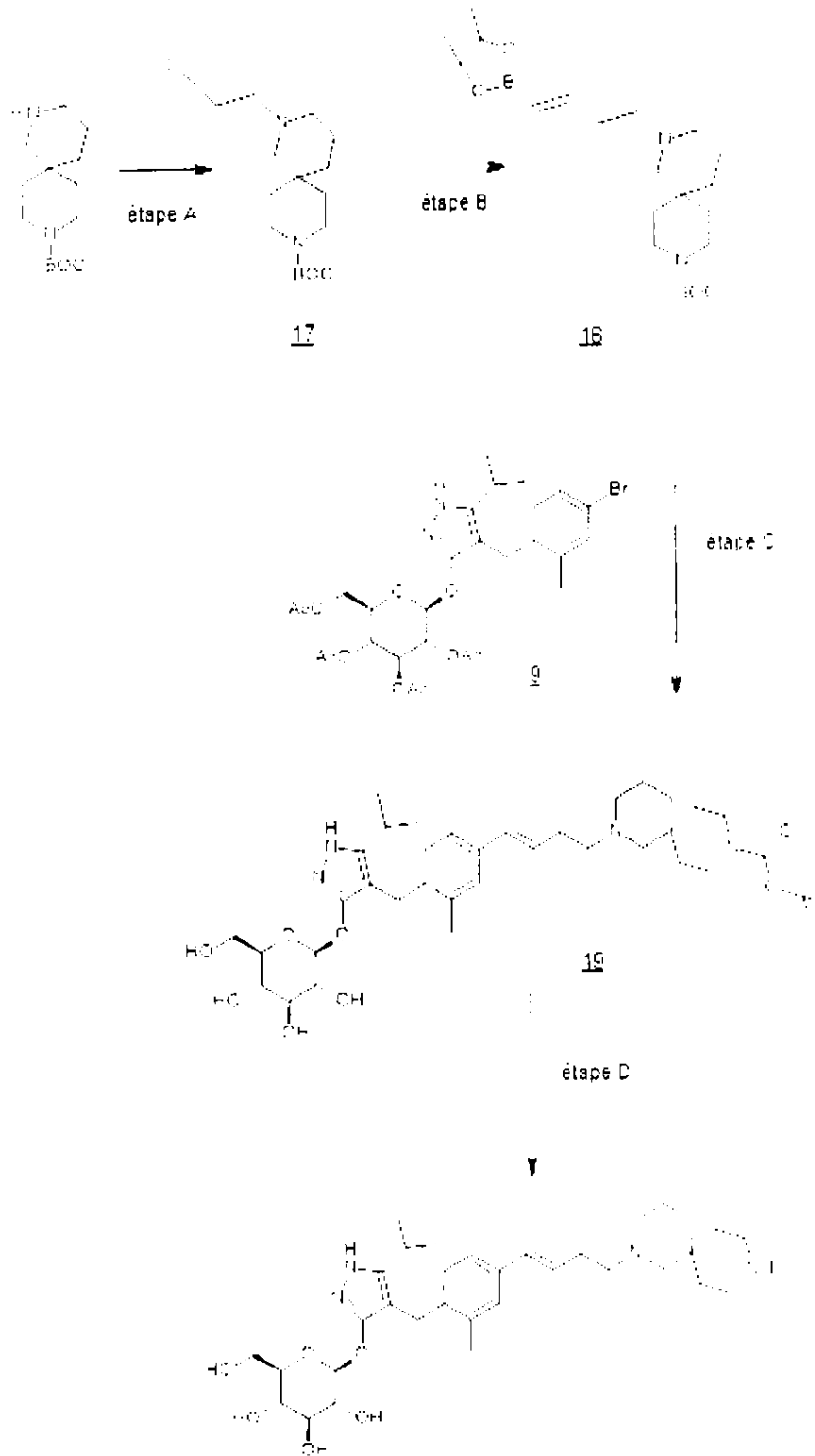
Exemple 3

Synthèse du bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(3,9-diazaspiro[5,5]undéc-3-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.



Le composé indiqué en titre est préparé essentiellement en traitant d'abord le composé de la préparation 14 avec de l'HCl comme décrit dans la préparation 15 puis en traitant le sel chlorhydrate ainsi obtenu avec de la triéthylamine comme décrit dans la première variante de synthèse de l'exemple 1. MS (m/z) : 598,8, 599,8 (M+1), 596,8, 597,8 (M-1).

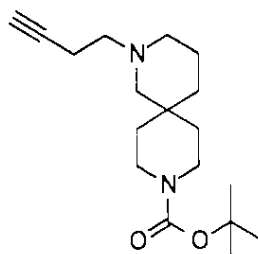
Schéma 3



Exemple 1

Préparation 17

Synthèse du 4-but-3-ynyl-4,9-diazaspiro[5,5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle.



- 5 Schéma 3, étape A : du carbonate de césium (46,66 g, 143,21 mmoles) est ajouté à une suspension de chlorhydrate de 4,9-diazaspiro[5,5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle (16,66 g, 57,28 mmoles) dans de l'acétonitrile (167 ml). Le mélange est agité pendant 10 minutes à température ambiante puis 30 ml de 4-bromobutyne (6,45 ml, 68,74 mmoles) est ajouté. Le mélange
- 10 réactionnel est chauffé à reflux et agité pendant 18 heures. Le mélange est refroidi et concentré sous pression réduite. Le résidu est partagé entre de l'eau (200 ml) et de l'acétate d'éthyle (150 ml). Les phases sont séparées et la couche aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (100 ml). Les couches organiques combinées sont lavées avec de l'eau (200 ml), puis de la saumure
- 15 (150 ml), séchées sur du MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le composé indiqué en titre (17,2 g ; rendement de 98 %). RMN ¹H (300,13 MHz, CDCl₃) : δ 3,43-3,31 (m, 4H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 4H), 2,20 (s, 2H), 1,94 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 1,44 (s, 17H).

20

Préparation 18

Synthèse du 4-[(E)-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-ényl]-4,9-diazaspiro[5,5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle.

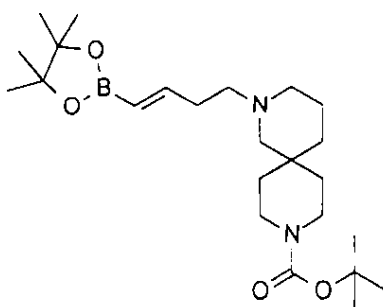


Schéma 3, étape B : de la triéthylamine (5,62 mmoles ; 0,783 ml), du
 4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (8,56 ml, 59,0 mmoles) et du chlorure
 de molybdène (1,45 g, 5,62 mmoles) sont ajoutés à du 4-but-3-ynyl-4,9-
 5 diazaspino[5,5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle (17,21 g, 56,16 mmoles).
 Le mélange résultant est chauffé à 65 °C pendant 3,5 heures. Le mélange est
 refroidi et dissous dans du dichlorométhane (150 ml). La solution résultante est
 passée à travers un tampon de gel de silice d'une épaisseur de ~4 cm, en
 éluant avec du dichlorométhane (2 x 200 ml). Le filtrat est concentré sous
 10 pression réduite pour donner le composé indiqué en titre (21,2 g ; rendement de
 87 %).
 $^1\text{H NMR}$ (300,11 MHz, CDCl_3) : δ 6,65-6,55 (m, 1H), 5,49-5,43 (m, 1H),
 3,42-3,39 (m, 4H), 2,40-2,27 (m, 6H), 2,25-2,08 (m, 2H), 1,70-1,13 (m, 29H).

Préparation 19

15 Synthèse du 2-((3*E*)-4-[3-méthyl-4-((5-(propan-2-yl)-3-bêta-D-
 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyl)oxy)-1*H*-pyrazol-4-yl]méthyl)phényl]but-3-én-1-yl)-2,9-
 diazaspino[5,5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle.

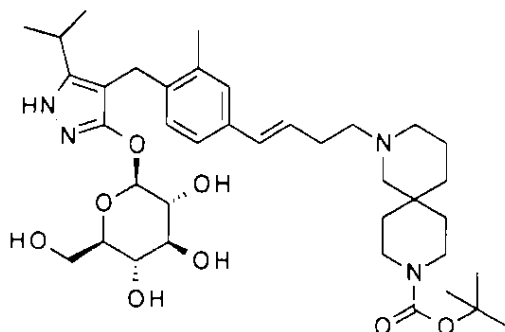


Schéma 3, étape C : une solution de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-
 20 glucopyranoside de 4-(4-bromo-2-méthylbenzyl)-5-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-
 yle (1,0 g, 31,3 mmoles), de 4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)but-1-én-1-yl]-4,9-diazaspiro[5,5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle (16,3 g, 37,5 mmoles) et de carbonate de potassium (12,97 g, 93,82 mmoles) dans du tétrahydrofurane (200 ml) et de l'eau (40 ml) est dégazée pendant 15 min par barbotage d'azote gazeux à travers elle. Du Pd(OAc)₂ (140 mg, 625 µmoles) et

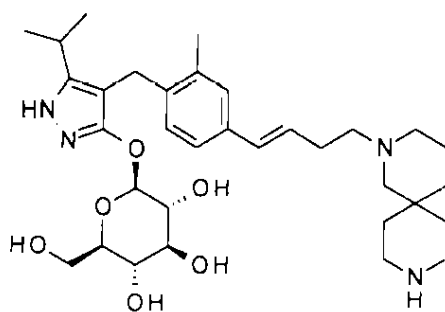
5 du 1,1'-bis(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphényle (0,596 g, 1,25 mmole) sont ajoutés et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 h. La solution est refroidie à température ambiante et du méthanol (200 ml) est ajouté. Après 30 minutes, le solvant est éliminé sous pression réduite. Le mélange est partagé entre de l'acétate d'éthyle (500 ml) et de la saumure

10 (500 ml) en ajoutant une solution aqueuse de MgSO₄ (1M ; 500 ml) pour faciliter la séparation des phases. Les couches sont séparées et la couche organique est séchée sur du MgSO₄ et filtrée à travers un tampon de 10 cm de géotextile en éluant avec de l'acétate d'éthyle (~1,5 l). Le filtrat est jeté et le tampon de séchage est rincé avec du MeOH à 5 % dans du THF (2 l). Le filtrat

15 mélangé est concentré sous pression réduite pour donner le composé incolore solide (20,1 g, 92 %). MS (m/z) : 699 (M+1).

Deuxième variante de synthèse de l'exemple 1

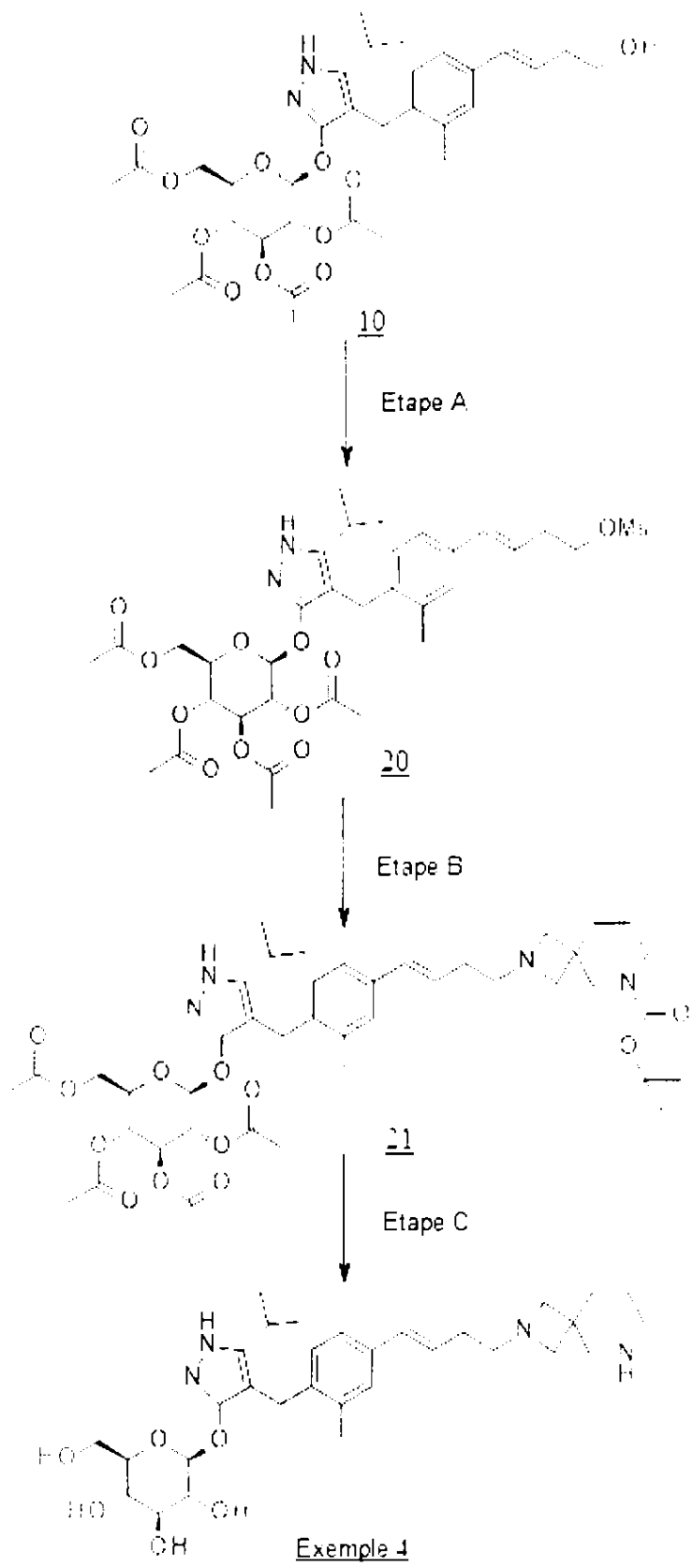
Deuxième variante de synthèse du bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-
 20 [(1*H*-{5-[[β-diazaspiro[5.5]undéc-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl]-5-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yle.



25 de l'exemple 3, étape D : de l'acide trifluoroacétique (32,2 ml ; 0,426 mole) est ajouté à une solution de 2-{(3*E*)-4-[3-méthyl-4-({5-(propan-2-yl)-3-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1*H*-pyrazol-4-yl)méthyl]phényl}but-3-én-1-yl]-2,9-diazaspiro[5.5]undécane-9-carboxylate de tert-butyle (14,87 g ; 21,28 mmoles) dans du tétrahydrofurane (149 ml) refroidi dans de l'eau glacée. La solution est

laisse se réchauffer à la température ambiante. Après 30 minutes, le mélange est
ajouté lentement à de l'ammoniac dans du MeOH (2 M, 300 ml), en appliquant
un refroidissement le cas échéant pour maintenir une température constante.
La solution est agitée à température ambiante pendant 15 min. Le mélange est
5 concentré sous pression réduite et le résidu est purifié au moyen d'une résine
SC₂₀ classique est concentré sous pression réduite et le résidu est
trituré aux ultrasons dans de l'acétate d'éthyle, filtré et séché. Le solide
résiduel est dissous dans du MeOH (200 ml) et concentré sous vide. Cette
opération est répétée plusieurs fois pour donner le composé indiqué en litre
10 (110 mg, rendement de 96 %). MS (m/z) : 599 (M+1). $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (C = 0,2,
MeOH).

Schéma 4



Préparation 20

Synthèse du méthanesulfonate de (3E)-4-[3-méthyl-4-({5-(propan-2-yl)-3-
(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy}-1H-pyrazol-4-
5 yl)méthyl]phényl]but-3-én-1-yle.

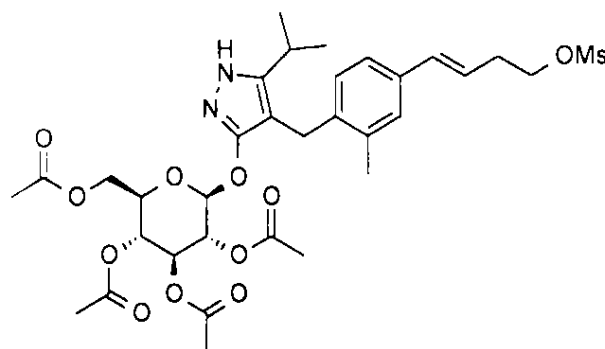


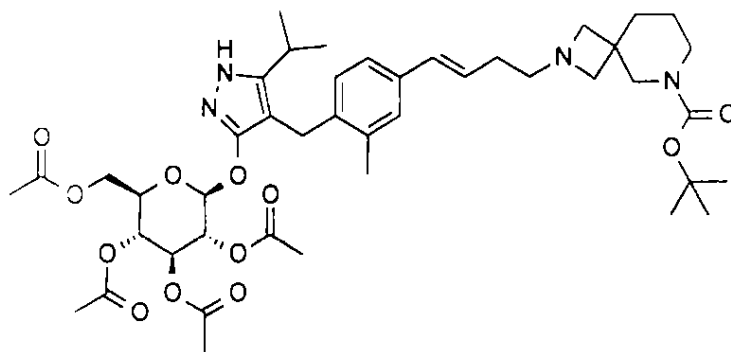
Schéma 4, étape A. ajouter du chlorure de méthanesulfonyle (0,54 ml, 7 mmols) à une solution de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranoside de 4-[4-(3E)-4-hydroxybut-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl]-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle (7, 5,87 mmoles) dans du dichlorométhane (15 ml) et de la triéthylamine (4 ml, 15 mmoles) à 0 °C. Après chauffage à reflux à température ambiante pendant 30 min, concentrer pour éliminer le solvant sous pression réduite. Purifier le résidu par une chromatographie éclair pour donner le composé indiqué ci-dessus (2,9 g, 4,1 mmoles).

15 MS (m/z) : 709,5 (M+1), 706,5 (M-1).

Préparation 21

Synthèse du 2-[(3E)-4-[3-méthyl-4-({5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl)méthyl]phényl]but-3-én-1-yl]-2,6-diazaspiro[3.5]nonane-6-carboxylate de tert-butyle.

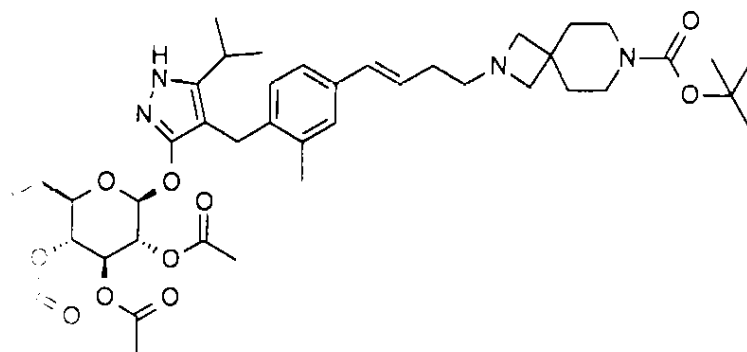
20



thème 4, étape B. Ajouter de la diisopropyléthylamine (0,2 ml, 1,1 mmole) à une solution de méthanesulfonate de (3E)-4-[3-méthyl-4-({5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]1H-pyrazol-4-yl)méthyl)phényl]but-3-én-1-yle (200 mg, 0,28 mmole) et de 2,6-diazaspiro[3,5]nonane-6-carboxylate de tert-butyle (77 mg, 0,34 mmole) dans de l'éthanol (3 ml). Chauffer le mélange à 80 °C pendant une nuit. Concentrer sous pression réduite et purifier le résidu par une chromatographie éclairée pour obtenir le composé indiqué en titre (127 mg, 0,15 mmole). MS (m/z) : 838,8, 839,6 (M+1), 836,8, 837,6 (M-1).

Préparation 22

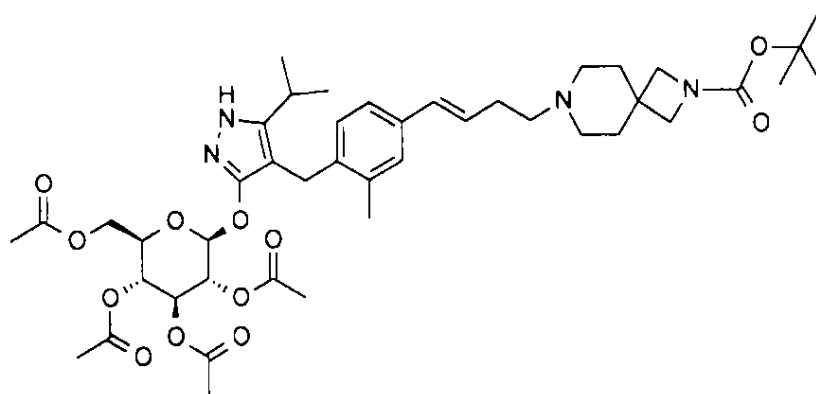
Synthèse de (3E)-4-[3-méthyl-4-({5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl)méthyl)phényl]but-3-én-1-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonane-7-carboxylate de tert-butyle.



Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement selon le procédé de préparation 21. MS (m/z) : 838,8, 839,6 (M+1), 836,8, 837,6 (M-1).

Préparation 23

Synthèse du 7-((3E)-4-[3-méthyl-4-((5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl)méthyl)phényl]but-3-én-1-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonane-2-carboxylate de tert-butyle.

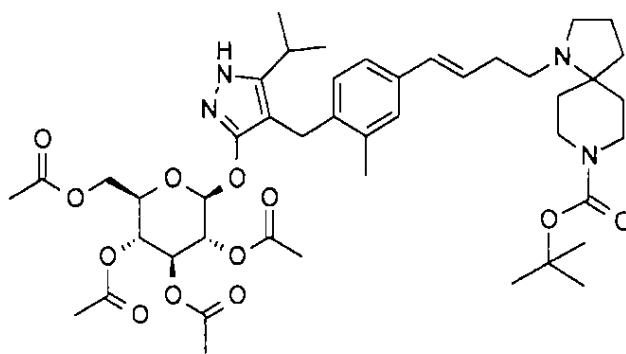


5

Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement selon le procédé de préparation 21. MS (m/z) : 838,8, 839,6 (M+1), 836,8, 837,6 (M-1).

Préparation 24

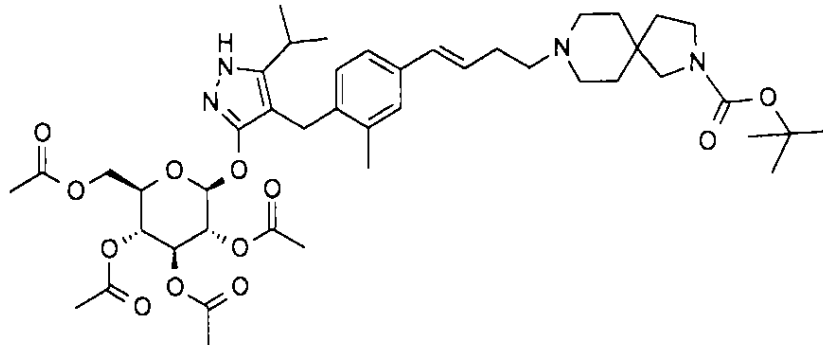
10 Synthèse du 1-((3E)-4-[3-méthyl-4-((5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- β -D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl)méthyl)phényl]but-3-én-1-yl)-1,8-diazaspiro[4,5]décane-8-carboxylate de tert-butyle.



15 Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement selon le procédé de préparation 21. MS (m/z) : 852,8, 853,6 (M+1), 850,8, 852,8 (M-1).

Préparation 25

Synthèse 8-{{(3E)-4-[3-méthyl-4-{{5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl)méthyl}phényl]but-3-én-1-yl}-2,8-diazaspiro[4,5]décane-2-carboxylate de tert-butyle.



5

Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement selon le procédé de préparation 21. MS (m/z) : 852,8, 853,6 (M+1), 850,8, 851,6 (M-1).

Exemple 4

10 Synthèse du bêta-D-glucopyranoside de 4-{{4-[(1E)-4-(2,6-diazaspiro[3,5]non-2-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.

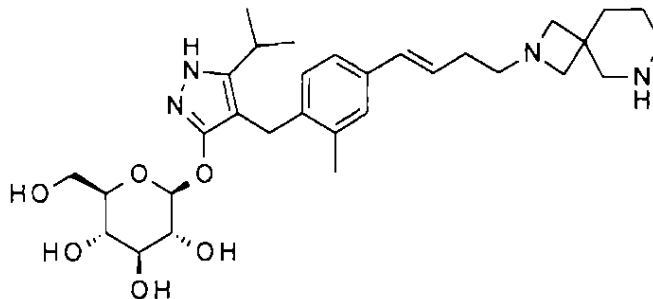


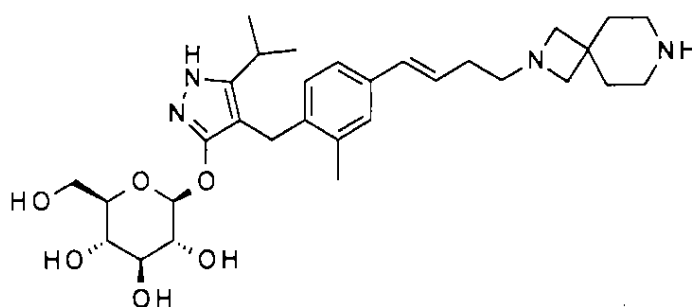
Schéma 4, étape C. Ajouter de l'HCl 4,0 M/1,4-dioxane (1,5 ml, 1,5 mmole) à une solution de 2-{{(3E)-4-[3-méthyl-4-{{5-(propan-2-yl)-3-[(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-bêta-D-glucopyranosyl)oxy]-1H-pyrazol-4-yl)méthyl}phényl]but-3-én-1-yl}-2,6-diazaspiro[3,5]nonane-6-carboxylate de tert-butyle dans du dichlorométhane (2 ml) et agiter à température ambiante pendant 4,0 h. Concentrer le mélange sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un solide moussieux. Traiter le solide avec de l'ammoniac 2,0 M dans du MeOH (2 ml) pendant une nuit. Après 18 heures à température ambiante, concentrer pour éliminer le solvant sous pression réduite. Le résidu résultant est purifié par un

20

procédé de CLPH : pH élevé, 19 % de B pendant 3 min, 19 à 34 % de B pendant 5 min à 85 ml/min en utilisant une colonne C18XBridge ODB de 30 x 75 mm, 5 µm, solvant A – H₂O avec du NH₄HCO₃ à pH 10, solvant B - MeCN pour donner le composé indiqué en titre sous la forme d'un solide (47 mg, 0,08 mmole). MS (m/z) : 570,8, 571,8 (M+1), 568,7, 569,8 (M-1).

Exemple 5

Synthèse du bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-yl)-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.

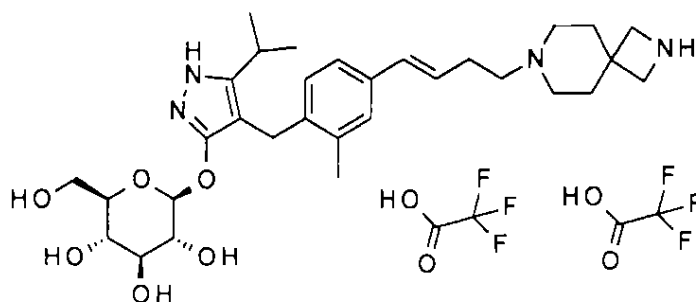


10

Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de l'exemple 4. MS (m/z) : 570,8, 571,8 (M+1), 568,7, 569,8 (M-1).

Exemple 6

15 Synthèse du trifluoroacétate de bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(2,7-diazaspiro[3.5]non-7-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle (1:2).



20 Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de l'exemple 4 avec le composé final purifié par un procédé de CLPH préparative à pH bas (pH bas, 16 % de B pendant 3 min, 16 à 33 % de B pendant 5 min à

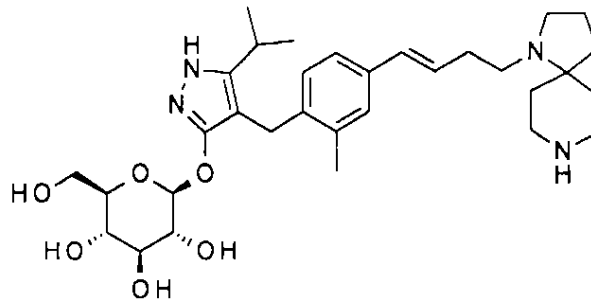
85 ml/min en utilisant une colonne C18XBridge ODB de 30 x 75 mm, 5 μ m, solvant A – H₂O avec 0,1 % de TFA, solvant B - MeCN avec 0,1 % de TFA).

MS (m/z) : 570,8, 571,8 (M+1), 568,7, 569,8 (M-1).

5

Exemple 7

Synthèse du bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(1,8-diazaspiro[4,5]déc-1-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.

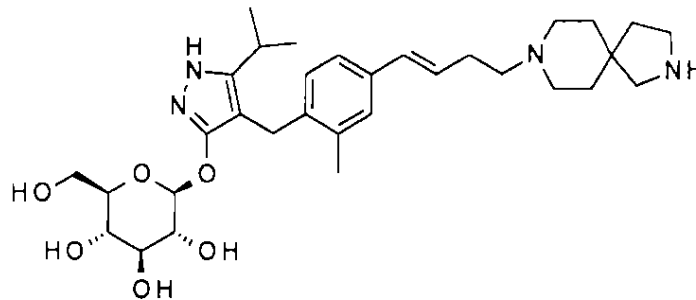


10 Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de l'exemple 4.

MS (m/z) : 584,7, 585,8 (M+1), 582,8, 583,8 (M-1).

Exemple 8

15 Synthèse du bêta-D-glucopyranoside de 4-{4-[(1E)-4-(2,8-diazaspiro[4,5]déc-8-yl)but-1-én-1-yl]-2-méthylbenzyl}-5-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yle.



Le composé indiqué en titre est préparé sensiblement par le procédé de l'exemple 4.

20 MS (m/z) : 584,7, 585,8 (M+1), 582,8, 583,8 (M-1).

Dosages du transporteur de glucose dépendant du sodium 1 (SGLT1) et de SGLT2

L'ADNc codant pour SGLT1 humain (*slc5a1*, NM_000343), SGLT2 humain (*slc5a2*, NM_003041) et SGLT1 de souris (*slc5a1*, NM_019810.4) sont
5 achetés respectivement, chez Openbiosystems, Invitrogen et Openbiosystems. L'ADNc est cloné dans pcDNA3.1+ pour l'expression chez les mammifères et est transfecté de manière stable dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)-K1 en utilisant des procédures standard de transfection chez les mammifères. Un sous-clone exprimant SGLT de chacune des lignées
10 cellulaires à surexpression est choisi en fonction de la résistance à la néomycine (généticine, Invitrogen) et de l'activité dans le dosage par absorption du ¹⁴C- α -méthyl-D-glucopyranoside (¹⁴C-AMG) (voir ci-dessous). Les cellules exprimant SGLT stables sont maintenues en utilisant des techniques standard de culture cellulaire.

15 L'activité SGLT est mesurée sous forme d'absorption du ¹⁴C-AMG dépendante du sodium dans les lignées cellulaires décrites ci-dessus comme suit. Cent μ l de milieu de culture contenant 30 000 cellules sontensemencés dans chaque puits d'une plaque de 96 puits de poly-D-lysine BioCoat (Becton Dickson) et cultivés à 37 °C pendant une nuit. Le milieu de culture est aspiré et
20 les cellules sont lavées à deux reprises avec 200 μ l de tampon de réaction (140 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 1 mM de CaCl₂, MgCl₂ et 14 mM d'acide N-2-hydroéthylpipérazine-N'-2-éthanesulfonique (Hepes), pH 7,5). L'excès de tampon est absorbé sur des serviettes en papier. Trente-cinq μ l, de tampon de réaction sont ajoutés à chaque puits. Cinq μ l de diméthylsulfoxyde (DMSO) à
25 10 % dans du tampon de réaction contenant des concentrations variables de composé à tester ou pas de composé en tant que témoin, sont distribués dans chaque puits. La réaction est initiée par l'ajout de 10 μ l de ¹⁴C-AMG dans du tampon de réaction pour obtenir une concentration finale de 4 μ M. La plaque est incubée à 37 °C pendant 125 minutes. La réaction est terminée par
30 aspiration du tampon de réaction, puis lavage à trois reprises avec 200 μ l de tampon de réaction froid. Une aspiration manuelle est réalisée afin d'assurer l'élimination complète du tampon de réaction. Dix μ l de NaOH 0,1 N sont

ajoutés à chaque puits et ensuite 100 µl de cocktail de scintillation Supermix (PerkinElmer) sont ajoutés. Après mélange, le signal de scintillation dans la plaque est compté dans un MicroBeta (PerkinElmer). Une courbe dix doses réponse est ajustée sur un modèle empirique à quatre paramètres à l'aide d'ActivityBase (ID Business Solution) afin de déterminer la concentration inhibitrice médiane (CI₅₀). Les composés des présents exemples 1 à 8 sont testés sensiblement comme décrit ci-dessus et présentent une valeur de CI₅₀ pour SGLT1 inférieure à environ 500 nM.

10 Tableau 1 : puissance *in vitro* de l'exemple 1 contre SGLT1 et SGLT2

Composé testé	SGLT1 humain CI ₅₀ , nM	SGLT2 humain CI ₅₀ , nM	SGLT1 de souris CI ₅₀ , nM
Exemple 1	26 ± 20 (n=10)	6 100 ± 1 200 (n=10)	10 ± 2 (n=9)

Plus spécifiquement, les données du tableau 1 montrent que le composé de l'exemple 1 inhibe SGLT1 humain et de souris *in vitro*, et est plus puissant envers SGLT1 humain et de souris qu'envers SGLT2 humain *in vitro*.

15

Effets Hypoglycémiant dans un test oral de tolérance au glucose (TOTG)

Le composé à tester est formulé par l'ajout d'un véhicule composé de 1 % d'hydroxyéthylcellulose, 0,25 % de Tween 80® avec/0,05 % d'antimousse, à un composé à tester préalablement pesé pour préparer une solution à 1 mg/ml. Le mélange est soumis à une sonde ultrasonore pendant environ 30 secondes. La solution résultante est utilisée comme solution mère, à partir de laquelle des solutions de doses de concentrations plus faibles sont préparées par dilution avec le véhicule.

Des souris C57B1/6 logées individuellement sont mises à jeun pendant la nuit par suppression de l'accès à la nourriture l'après-midi précédant le jour du test. Le lendemain matin, les souris sont pesées et un seul échantillon de sang à jeun est pris par une entaille à la queue pour mesurer le glucose à l'aide d'un glucomètre (Roche AccuChek). Les groupes d'étude (n = 5) sont

25

déterminés en fonction de la glycémie à jeun et comprennent de préférence des animaux dans la plage de 80 à 100 mg/dl de glucose.

Après la formation des groupes, la première souris est gavée par voie orale avec 10 ml/kg de préparation de composé à tester et un chronomètre est démarré. Chaque animal suivant reçoit une dose à une minute et demie d'intervalle. Trois heures après, le premier traitement avec le composé est démarré, un échantillon de sang de référence est prélevé pour la mesure du glucose (à partir du premier animal, par l'intermédiaire d'une entaille à la queue). L'animal reçoit ensuite immédiatement une dose orale de dextrose (Hospira) à 50 % à raison de 3 g/kg. Des échantillons de sang sont prélevés pour le glucose, à exactement une minute et demi d'intervalle, par la veine caudale de sorte que du sang est prélevé chez chaque animal 20, 40, 60 et 120 minutes après la dose de dextrose.

Tableau 2. effets hypoglycémiant dans un TOTG.

Résultats du test oral de tolérance au glucose		Moyenne \pm erreur-type			
Analyse de variance à 2 facteurs/Bonferroni * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ par rapport au véhicule					
	Véhicule	Exemple 1 0,3 mg/kg	Exemple 1 1 mg/kg	Exemple 1 3 mg/kg	Exemple 1 10 mg/kg
Glucose (mg/dl)					
0 minute	84 \pm 8,4	78 \pm 4,2	76 \pm 3,3	72 \pm 2,6	78 \pm 5,4
20 minutes	268 \pm 49,3	185 \pm 13,7***	147 \pm 8,3***	133 \pm 7,1***	124 \pm 1,2***
40 minutes	192 \pm 26,8	197 \pm 14,7	171 \pm 11,1	150 \pm 7,5	137 \pm 5,4**
60 minutes	139 \pm 6,2	164 \pm 6,3	162 \pm 5,8	155 \pm 7,2	138 \pm 6,1
120 minutes	105 \pm 5,1	121 \pm 11,8	109 \pm 7,3	115 \pm 10	114 \pm 4,3
Analyse de variance à 1 facteur/Dunnett * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ par rapport au véhicule					
ASC ajustée à la valeur de référence	6 408 \pm 1 500	5 400 \pm 519	4 158 \pm 374	3 606 \pm 421*	2 693 \pm 309**
Glucose (mg/dl)					
Cmax glucose	268 \pm 49,3	199 \pm 14,1	174 \pm 9,38**	161 \pm 5,00**	141 \pm 5,67**
Temps (minutes)					
Tmax glucose	20 \pm 0	32 \pm 5	48 \pm 5	64 \pm 13**	44 \pm 7

Comme indiqué ci-dessus dans le tableau 2, le composé de l'exemple 1 procure une diminution dépendante de la dose de l'incursion du glucose après un bolus par voie orale de dextrose (Hospira®) à 50 % chez des souris C57B1/6 à glycémie normale. L'exemple 1 montre également une diminution dépendante de la dose de l'aire sous la courbe (ASC) ajustée à la valeur de référence du glucose au cours d'un TOTG. En outre, l'exemple 1 diminue d'une manière dépendante de la dose la concentration maximale moyenne du glucose plasmatique (Cmax) au cours du TOTG, tout en augmentant le temps moyen nécessaire pour que le glucose atteigne la concentration maximale (Tmax).

Valeurs de glucose dans un test de tolérance à un repas mixte chez des rats mâles présentant un diabète induit par la streptozotocine

Les rats qui ont reçu de la streptozotocine (STZ) développent un diabète sucré. Les agents qui modulent les taux de glucose chez ces animaux sont
5 considérés comme étant utiles dans le traitement du diabète chez l'homme.

Le composé à tester est formulé par l'ajout d'un véhicule composé de 1 % d'hydroxyéthylcellulose (HEC), 0,25 % de Tween® 80 avec/0,05 % d'antimousse, à un composé à tester préalablement pesé pour préparer une
10 solution à 2,5 mg/ml. Le mélange est soumis à une sonde ultrasonore pendant environ 30 secondes. La solution résultante est utilisée comme solution mère, à partir de laquelle les solutions de doses de concentrations plus faibles sont préparées par dilution avec le véhicule. La STZ, 45 mg/kg, est formulée par dissolution dans du tampon citrate 0,1 M en aliquotes de 3 ml et stockée à l'obscurité sur de la glace, lorsqu'elle n'est pas administrée. Un repas mixte à
15 teneur élevée en matières grasses (aliment pour rongeurs Bio-Serv® F3282 High Fat) comprenant des calories provenant de graisses (60 %), des calories provenant de glucides (26 %) et des calories provenant de protéines (15 %) est utilisé. Des rats Sprague-Dawley logés individuellement sont laissés s'acclimater pendant une période de 3 à 7 jours.

20 Dans le but de garantir que les animaux n'ont pas été nourris récemment, la STZ est administrée dans l'après-midi, environ six heures dans le cycle de lumière (éclairage à six heures du matin, extinction des lumières à 18 heures). Les animaux sont anesthésiés avec de l'isoflurane et la STZ est délivrée par injection dans la veine caudale. Une fois que les animaux
25 reprennent conscience, ils sont ramenés dans la cage et laissés récupérer pendant 7 jours.

Les deux jours précédant immédiatement le test de tolérance à un repas mixte (TTR) tous les rats reçoivent une petite quantité (2 à 4 g) d'aliment F3282, de sorte qu'ils s'y sont habitués avant de le recevoir pendant
30 l'expérience. Le soir précédant l'expérience, les rats sont déplacés dans des cages propres et leur nourriture est retirée. Lendemain matin, les animaux sont pesés et un échantillon de sang est prélevé par une entaille à la queue pour la

mesure du glucose (glucomètres AlphaTRAK d'Abbott : code 29). Les animaux sont regroupés n = 6, sur la base du poids corporel à jeun et de la glycémie. Trente minutes après que le composé à tester soit administré par voie orale, deux mesures de glucose sont recueillies. Ensuite, un granulé de cinq grammes d'aliment Bio-Serv® 3282 est donné. Après 20 minutes, l'aliment restant est enlevé et pesé. Des échantillons de sang sont prélevés à 20, 40, 60 et 120 minutes pour la mesure du glucose.

10 Tableau 3. Valeurs de glucose dans un TTR mixte chez des rats mâles atteints de diabète induit par la STZ.

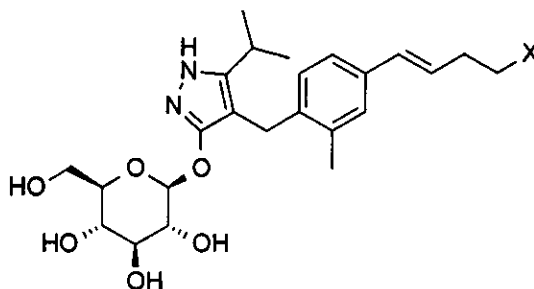
		Valeurs de glucose (mg/dl) groupes n=5 à 6, moyenne ± erreur-type						ASC ajustée à la valeur de référence
Traitement	Dose	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	120 min.		
Véhicule		113,6 ± 12,6	297,2 ± 26,6	427,6 ± 41	452,2 ± 37,3	544,7 ± 50,1	36 429 ± 3 155	
Exemple 1	10 mg/kg	139 ± 16,1	221,2 ± 26,3	268,7 ± 29*	330 ± 36,7	490,8 ± 39,2	22 432 ± 2 234*	
Exemple 1	30 mg/kg	137,4 ± 26,9	195,4 ± 44,8	232 ± 52,2**	263,9 ± 62,2*	355,3 ± 73,2*	14 649 ± 3 673**	
Acarbose	60 mg/kg	124 ± 16,9	181 ± 22,8	301,3 ± 51,2	371,5 ± 63,9	433,7 ± 83	23 877 ± 4 649*	
analyse de variance à 2 facteurs/Bonferroni *p<0,05, **p<0,01								

Comme le montre le tableau 3 ci-dessus, le composé de l'exemple 1 diminue de façon significative et dépendante de la dose, le glucose dans le TTR par rapport aux témoins véhicule. L'acarbose n'a pas diminué de manière significative le glucose par rapport aux témoins à un quelconque moment. En outre, il existe une diminution dépendante de la dose des ASC ajustées à la

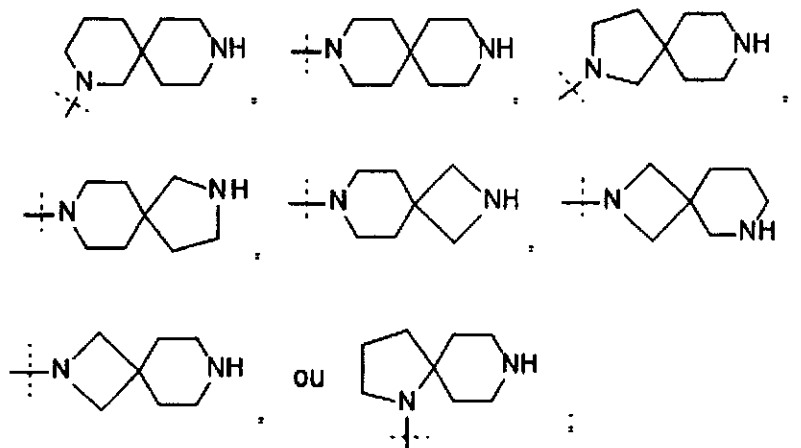
valeur de référence du glucose associée au traitement par l'exemple 1. L'acarbose diminue de manière significative les ASC du glucose à des taux similaires à celui de l'exemple 1 à 10 mg/kg. Le tableau 3 montre que le composé de l'exemple 1 module les taux de glucose chez le rat mâle.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule :



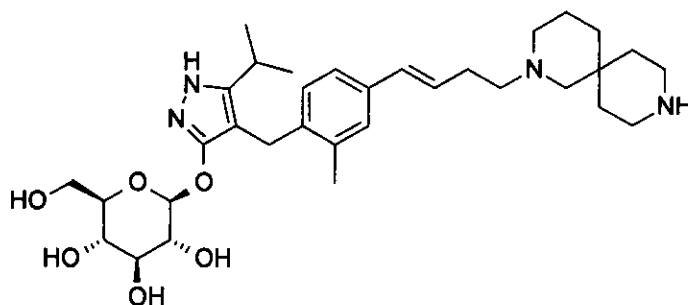
dans laquelle X représente ce qui suit :



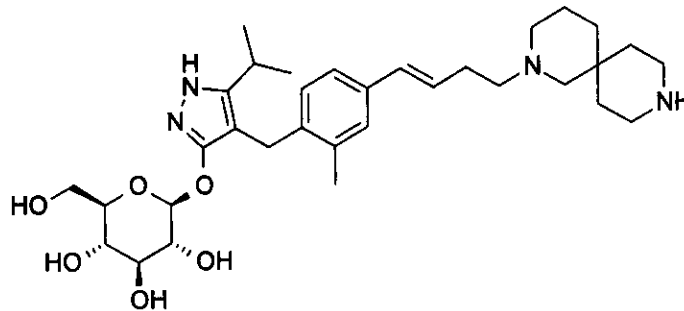
ou un sel

pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé ou sel selon la revendication 1, qui est :



3. Composé selon la revendication 2, qui est :



4. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation en thérapie.

5. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation dans le traitement du diabète.

6. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation dans le traitement du diabète de type 1.

7. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation dans le traitement du diabète de type 2.

8. Composition pharmaceutique comprenant un composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en combinaison avec un ou plusieurs supports, diluants ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, comprenant en outre un ou plusieurs autres agents thérapeutiques.

Document explicatif des modifications apportées

- Revendication 1 à 3, 5 à 8, 12 et 13 sont inchangées;
- Revendications 4 et 9 à 11 sont supprimées

i) Base de la modification : Les revendications 1 à 3, 5 à 8, 12 et 13 répondent aux critères de brevetabilité (d'après le rapport de recherche préliminaire)

ii) Base de la modification : les revendications 4 et 9 à 11 ne sont pas brevetable (d'après le rapport de recherche préliminaire).

Un jeu de revendications amendé en ce sens et comportant maintenant 9 revendications se trouve en annexe.

MA

37501B1

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية
المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION
SUR LA BREVETABILITE**

*Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13*

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37501	Date de dépôt : 02/05/2013; Date d'entrée en phase nationale : 05/11/2014
Déposant : ELI LILLY AND COMPANY	Date de priorité: 10/05/2012
Intitulé de l'invention : COMPOSÉS DE PYRAZOLE UTILISÉS EN TANT QU'INHIBITEURS DE SGLT1	
Classement de l'objet de la demande : CIB : A61K31/4155, A61K31/438, A61P3/10, C07D471/10, , C07D487/10	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 21/11/2016
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Description/ Description limitée
1 - 45
 - Revendications
9
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
 - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 4 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 9 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 - 9 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 9 Revendications aucune	Oui Non

D1 : EP1544208
D2 : WO2005121161
D3 : WO2007136116

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents de l'art antérieur ne décrit des composés contenant un système cyclique spiro-condensé azoté tel que revendiqué dans la présente demande.

Par conséquent l'objet des revendications 1 - 9 est nouveau conformément à l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 considéré comme l'état de la technique le plus proche a pour objet des dérivés 1H-pyrazol-3-yl bêta-D-glucopyranoside, utiles comme inhibiteurs de SGLT1 pour une utilisation dans les maladies associées à l'hyperglycémie telle que le diabète.

L'objet de la revendication 1 diffère de D1 en ce que les composés revendiqués possèdent un système cyclique spiro-condensé azoté.

Le problème technique que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de nouveaux dérivés 1H-pyrazol-3-yl bêta-D-glucopyranoside pour le traitement des maladies associées à l'hyperglycémie telle que le diabète.

La solution proposée dans la présente demande n'est pas évidente à l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes:

Aucun des documents de l'art antérieur cités ne décrit des composés bêta-D-glucopyranoside contenant un système cyclique spiro-condensé azoté tel que décrit dans de la revendication 1. Même si l'homme de métier cherchant à résoudre le problème technique mentionné ci-dessus prend en compte le document D3, il ne serait pas arrivé à la solution fournie par la revendication 1: le composé structurellement le plus proche dans D3 (composé 187) contient un système cyclique spiro-condensé azoté substitué par un groupe oxo, en outre la chaîne reliant le cycle phényle avec le système cyclique spiro-condensé n'est pas le même.

En outre, la présente demande contient des données biologiques montrant que le composé de l'exemple 1 possède l'activité revendiquée (tableau 1 page 40, tableau 2 page 42 et le tableau 3 page 44). Etant donné que la variation structurelle du système cyclique spiro-condensé azoté selon la revendication 1 n'est pas très large, on peut raisonnablement penser que l'activité revendiquée serait retenue sur toute la portée revendiquée et que le problème technique à résoudre par la présente demande a été résolu sur toute l'étendue revendiquée.

Par conséquent l'objet des revendications 1 - 9 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.