



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 084**

51 Int. Cl.:

C07H 17/02 (2006.01)

C07D 231/20 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02703898 .3**

96 Fecha de presentación : **26.02.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1364958**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54

Título: **Derivados de glucopiranosiloxipirazol y uso médico de los mismos.**

30

Prioridad: **27.02.2001 JP 2001-53085**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.01.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.01.2011

73

Titular/es: **KISSEI PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP

72

Inventor/es: **Nishimura, Toshihiro;**
Fushimi, Nobuhiko;
Katsuno, Kenji;
Isaji, Masayuki y
Fujikura, Hideki

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 350 084 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

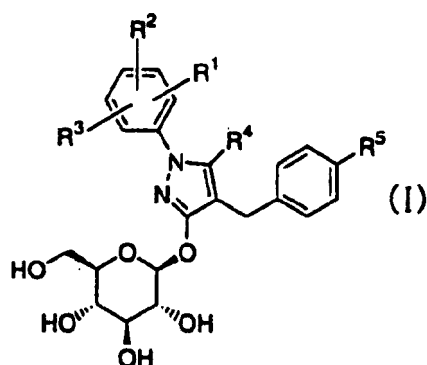
DERIVADOS DE GLUCOPIRANOSILOXIPIRAZOL Y USO MÉDICO DE LOS MISMOS

Descripción

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de glucopiranosiloxi-pirazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles como medicamentos, producción de intermedios de los mismos y usos farmacéuticos de los mismos.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de glucopiranosiloxipirazol que tienen una actividad inhibidora de SGLT2 humana, representada por la formula general:



en la que R¹, R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada una representa un
 15 átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁴ representa un grupo alquilo inferior o un grupo halo(alquilo inferior); y R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halo(alquilo inferior), un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico,
 20 un grupo alquilidenometilo inferior cíclico, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo o un grupo
 25 representado por la formula general: HO-A-, en la que A representa un grupo alquilenilo inferior o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que son útiles como agentes para la prevención o tratamiento de una enfermedad, tal

como la diabetes, complicaciones diabéticas u obesidad, producción de intermedios de los mismos y usos farmacéuticos de los mismos

Técnica Antecedente

La diabetes es una de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida con los antecedentes del cambio del hábito de alimentación y carencia de ejercicio. Por tanto, en pacientes con diabetes se realizan terapias de alimentación y ejercicio. Además, cuando su suficiente control y continuo cumplimiento son difíciles, simultáneamente se realiza un tratamiento farmacológico. Ahora se han empleado biguanidas, sulfonilureas y potenciadores de la sensibilidad a insulina como agentes antidiabéticos. Sin embargo, las biguanidas y las sulfonilureas muestran ocasionalmente efectos adversos, tales como acidosis láctica e hipoglucemia, respectivamente. En el caso de usar potenciadores de la sensibilidad a insulina, ocasionalmente se observan efectos adversos, tales como edema y también preocupa la obesidad progresiva. Por lo tanto, para resolver estos problemas, se ha deseado desarrollar agentes antidiabéticos que tengan un nuevo mecanismo.

En años recientes ha estado avanzando el desarrollo de un nuevo tipo de agentes antidiabéticos, que promueven la excreción urinaria de la glucosa y un menor nivel de glucosa en sangre evitando la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón (J. Clin. Invest., Vol. 79, págs. 1510-1515 (1987)). Además, se describe que el SGLT2 (cotransportador 2 de Na⁺/glucosa) está presente en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón y participa principalmente en la reabsorción de glucosa filtrada a través del glomérulo (J. Clin. Invest., Vol. 93, págs. 397-404 (1994)). Por consiguiente, la inhibición de una actividad de SGLT2 humano previene la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón, promueve posteriormente la excreción del exceso de glucosa a través de la orina y normaliza el nivel de glucosa en sangre. Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo rápido de agentes antidiabéticos que tienen una potente actividad inhibidora en SGLT2 humano y tienen un nuevo mecanismo. Además, ya que tales agentes promueven la excreción del exceso de glucosa a través de la orina y, por consiguiente, disminuyen la acumulación de glucosa en el cuerpo, también se espera que tengan un efecto de prevención o alivio sobre la obesidad y un efecto de micción. Además, se considera que los agentes son útiles para diversas enfermedades relacionadas que tienen lugar acompañando el progreso de la diabetes u obesidad debido a hiperglucemia.

Como compuestos que tienen un resto de pirazol, se describe que WAY-123783 aumentaba una cantidad de glucosa excretada en ratones normales. Sin embargo, sus efectos en seres humanos no están descritos del todo (J. Med. Chem., Vol. 39, págs. 3920-3928 (1996)).

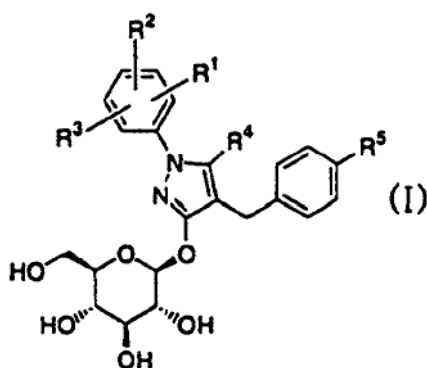
- 5 El documento US-A-5.264.451 describe compuestos de pirazolona como fármacos para el tratamiento de diabetes.

Descripción de la Invención

Los presentes inventores han estudiado seriamente para encontrar compuestos que tienen una actividad inhibidora en SGLT2 humana. Como
10 resultado se descubrió que los compuestos que se han representado por la fórmula general (I) anterior mostraban una excelente actividad inhibidora en SGLT2 humana, formando de este modo la base de la presente invención.

La presente invención sirve para proporcionar los siguientes derivados de glucopiranosiloxipirazol y sales farmacéuticamente aceptables de los
15 mismos que ejercen una actividad inhibidora en SGLT2 humana y muestran un efecto hipoglucémico excelente mediante la excreción del exceso de glucosa en la orina a través de la prevención de la reabsorción de glucosa en el riñón, la producción de intermedios de los mismos y usos farmacéuticos de los mismos.

- 20 Es decir, la presente invención se refiere a un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la formula general:



- en la que R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R^4 representa un grupo alquilo inferior o un grupo halo(alquilo inferior); y R^5 representa un átomo de
25 hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halo(alquilo inferior), un átomo de halógeno, un grupo

alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilidenometilo inferior cíclico, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados a partir de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre
5 y un átomo de nitrógeno en el anillo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo o un grupo representado por la fórmula general: HO-A-, en la que A representa un grupo alquileo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, un inhibidor de SGLT2 humana y un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, que comprende como un ingrediente activo un derivado de glucopiranosiloxipirazol que se ha representado por la fórmula general (I) anterior, o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo.

La presente invención se refiere a un derivado de glucopiranosiloxipirazol que se ha representado por la fórmula general (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

20 La presente invención se refiere a un uso de un derivado de glucopiranosiloxipirazol que se ha representado por la fórmula (I) general anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

25 La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (B) al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de
30 glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de
35 glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de

piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-
 quiroinositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a
 glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido
 similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un
 5 inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación de productos finales
 de glucación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista del
 receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un
 inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa de
 lípidos, un inhibidor de dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, factor de
 10 crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un
 análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento
 epidérmico, factor de crecimiento de nervios, un derivado de carnitina, uridina,
 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un
 inhibidor de hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido
 15 fíbrico, un agonista de adrenorreceptor β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A
 colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea,
 un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de
 proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de
 lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de
 20 escualeno sintasa, un potenciador de receptor de lipoproteínas de baja
 densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un
 inhibidor del cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de la proteína de
 transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de
 enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un
 25 antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima conversora
 de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético,
 un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente
 bloqueante del simpático, un agente antihipertensivo que actúa a nivel central,
 un agonista de adrenorreceptor α_2 , un antiagregante plaquetario, un inhibidor
 30 de la síntesis de ácido úrico, un agente uricúrico y un alcalinizador urinario.

La presente invención se refiere a (A) un derivado de
 glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (I) o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con (B) al menos
 un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un potenciador de la
 35 sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida,

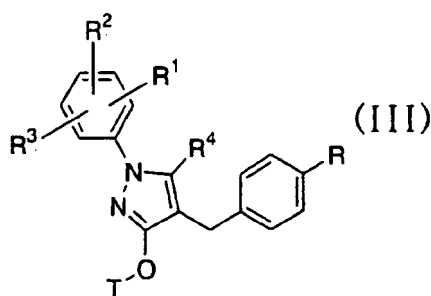
un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa de lípidos, un inhibidor de dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, factor de crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de nervios, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenorreceptor β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueante del simpático, un agente antihipertensivo que actúa a nivel central, un agonista de adrenorreceptor α_2 , un antiagregante plaquetario, un inhibidor de la síntesis del ácido úrico, un

agente uricúrico y un alcalinizador urinario para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

La presente invención se refiere a un uso de (A) un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (I) o una
5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (B) al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un
10 inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa
15 cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ -aminobutírico, un
20 antagonista del canal de sodio, un inhibidor de factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa de lípidos, un inhibidor de dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, factor de crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de nervios,
25 un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenorreceptor β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un
30 inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácido
35 biliar, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, un

supresor del apetito, un inhibidor de enzima convertora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertora de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueante del simpático, un agente antihipertensivo que actúa a nivel central, un agonista de adrenorreceptor α_2 , un antiagregante plaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricúrico y un alcalinizador urinario para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

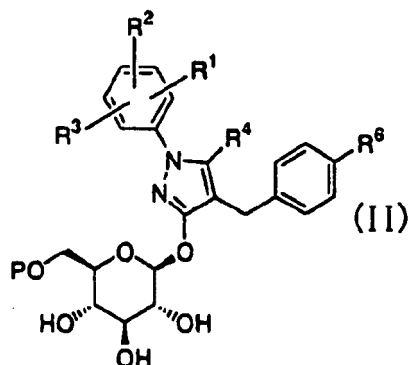
Además, la presente invención se refiere a un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la formula general:



en la que T representa el grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi; R¹, R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁴ representa un grupo alquilo inferior o un grupo halo(alquilo inferior); y R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halo(alquilo inferior), un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilidenometilo inferior cíclico, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo o un grupo representado por la fórmula general: P¹⁰-O-A-, en la que P¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector hidroxilo; y A representa un grupo alquilenilo inferior, o una sal del mismo.

Como profármacos de los derivados de glucopiranosiloxipirazol que se

han mencionado anteriormente, puede ilustrarse un compuesto representado por la fórmula general:



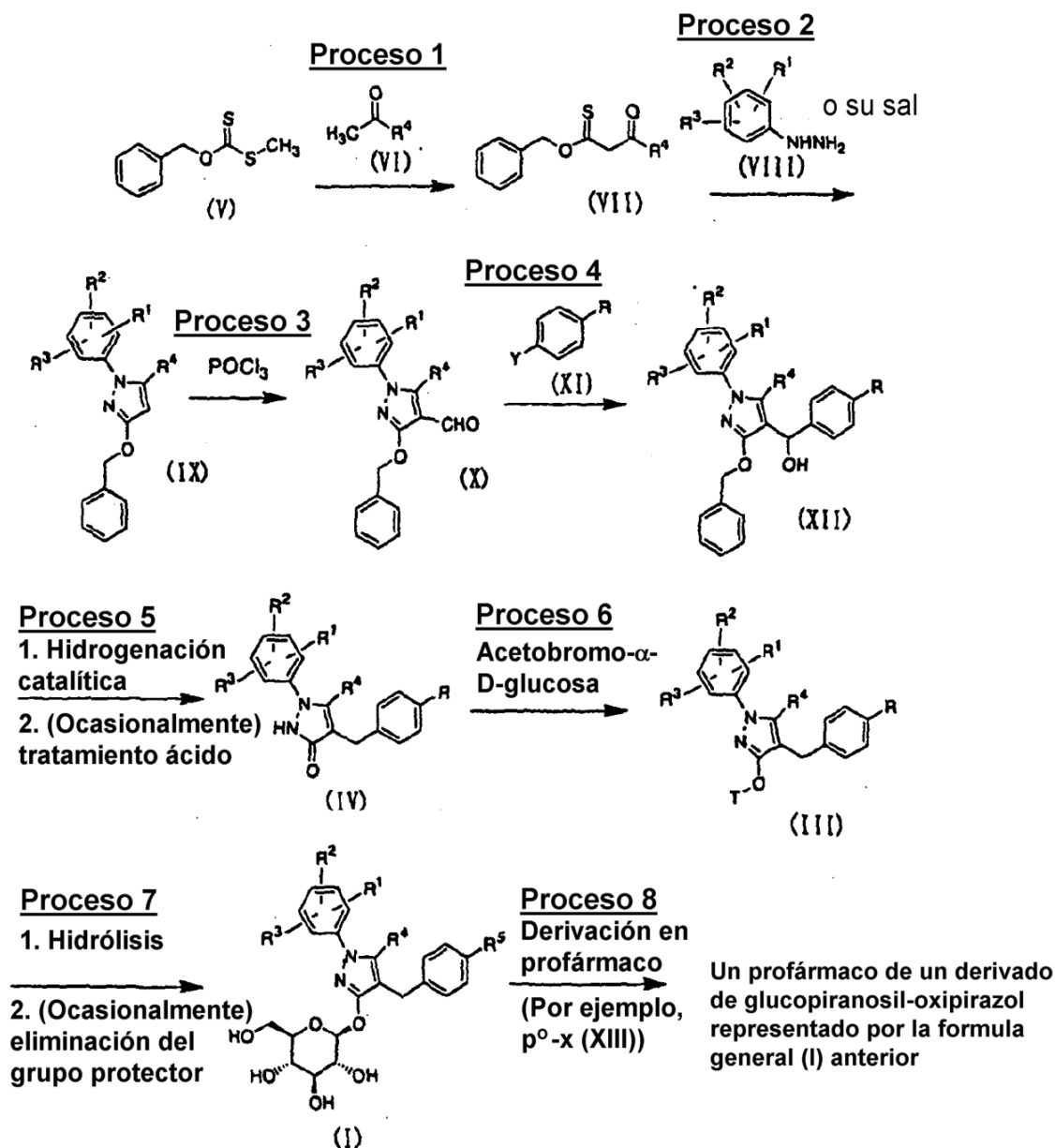
en la que P representa un átomo de hidrógeno o un grupo que forma un
 5 profármaco; R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa
 un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R^4 representa un grupo
 alquilo inferior o un grupo halo(alquilo inferior); R^6 representa un átomo de
 hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio
 inferior, un grupo halo(alquilo inferior), un átomo de halógeno, un grupo
 10 alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico,
 un grupo alquilidenometilo inferior cíclico, un grupo heterocíclico aromático de 5
 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes
 seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de
 nitrógeno en el anillo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o
 15 diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo o un
 grupo representado por la fórmula general: P^1-O-A , en la que P^1 representa un
 átomo de hidrógeno o un grupo que forma un profármaco; y A representa un
 grupo alquileo inferior; y con la condición de que al menos uno de P y R^6
 tenga un grupo que forme un profármaco.

20 En la presente invención, el término "profármaco" se refiere a un
 compuesto que se convierte en un derivado de glucopiranosiloxipirazol que se
 ha representado por la fórmula general (I) anterior como una forma activa del
 mismo *in vivo*. Como ejemplos de grupos que forman profármacos pueden
 ilustrarse, un grupo protector hidroxilo usado generalmente en un profármaco tal
 25 como un grupo acilo inferior, un grupo (acilo inferior) sustituido con alcoxi
 inferior, un grupo (acilo inferior) sustituido con alcóxicarbonilo inferior, un grupo
 alcóxicarbonilo inferior y un grupo (alcóxicarbonilo inferior) sustituido con alcoxi
 inferior.

En la presente invención, la expresión "grupo alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo *terc*-pentilo o un grupo hexilo; la expresión "grupo alcoxi inferior" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo *terc*-pentiloxi o un grupo hexiloxi; y la expresión "grupo alquiltio inferior" se refiere a un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo *terc*-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo *terc*-pentiltio o un grupo hexiltio. La expresión "grupo alquilen inferior" se refiere a un grupo alquilen inferior de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno o un grupo propileno; la expresión "grupo alquenil inferior" se refiere a un grupo alquenil inferior de cadena lineal o ramificada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo alilo, un grupo 2-butenil o un grupo 2-metilalilo; la expresión "grupo alquilo inferior cíclico" se refiere a un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo; la expresión "grupo alcoxi inferior cíclico" se refiere a un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros tales como un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi o un grupo cicloheptiloxi; y la expresión "grupo alquilidenometil inferior cíclico" se refiere a un grupo alquilidenometil inferior cíclico de 3 a 6 miembros tales como un grupo ciclopropilidenometil, un grupo ciclobutilidenometil, un grupo ciclopentilidenometil o un grupo ciclohexilidenometil. La expresión "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y la expresión "grupo halo(alquilo inferior)" se refiere al grupo alquilo inferior anterior sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes que se

han definido anteriormente. La expresión "grupo acilo inferior" se refiere a un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, tales como un grupo acetilo, un grupo propilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo o un grupo ciclohexilcarbonilo; y la expresión "grupo (acilo inferior) sustituido con alcoxi inferior" se refiere al grupo acilo inferior anterior sustituido con el grupo alcoxi inferior anterior. La expresión "grupo alcoxycarbonilo inferior" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, tales como un grupo etoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo *terc*-butoxycarbonilo, un grupo pentiloxycarbonilo, un grupo isopentiloxycarbonilo, un grupo neopentiloxycarbonilo, un grupo *terc*-pentiloxycarbonilo, un grupo hexiloxycarbonilo o un grupo ciclohexiloxycarbonilo; la expresión "grupo (acilo inferior) sustituido con alcoxycarbonilo inferior" se refiere al grupo acilo inferior anterior sustituido con el grupo alcoxycarbonilo inferior anterior, tal como un grupo 3-(etoxycarbonil)-propionilo; y la expresión "grupo (alcoxycarbonilo inferior) sustituido con alcoxi inferior" se refiere al grupo alcoxycarbonilo inferior anterior sustituido con el grupo alcoxi inferior anterior, tal como un grupo 2-metoxietoxycarbonilo. La expresión "grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo" se refiere a un grupo univalente obtenido a partir de un heterociclo aromático, tal como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol, furazan, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina o triazina. La expresión "grupo protector hidroxil" se refiere a un grupo protector hidroxil usado en la síntesis orgánica general, tal como un grupo bencilo, un grupo metoximetilo o un grupo acetilo.

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol que se han representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención y profármacos de los mismos pueden prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:



en el que P⁰ representa un grupo que forma un profármaco; X representa un grupo saliente, tal como un átomo de bromo o un átomo de cloro; Y representa MgBr, MgCl o un átomo de litio; y R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y T tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 1

Un compuesto que se ha representado por la fórmula general (VII) anterior puede prepararse mediante la condensación de un derivado de éster ditiocarbonato que se ha representado por la fórmula general (V) anterior con un derivado de cetona que se ha representado por la fórmula general (VI)

anterior en presencia de una base, tal como amida sódica en un disolvente inerte. Como un ejemplo del disolvente inerte usado en la reacción, puede ilustrarse tolueno. La temperatura de reacción es habitualmente de -20°C a la temperatura ambiente, y velocidades tiempo de reacción es habitualmente de 5 30 minutos a 1 día, variando basándose en un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 2

Puede prepararse un derivado de *N*-fenilpirazol que se ha representado por la fórmula general (IX) anterior mediante la condensación de un compuesto 10 que se ha representado por la fórmula general (VII) anterior con un derivado de fenilhidrazina que se ha representado por la fórmula general (VIII) anterior o una sal del mismo en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente inerte. Como un ejemplo de disolvente inerte usado en la reacción, puede ilustrarse acetonitrilo. La temperatura de 15 reacción es habitualmente de 0°C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es habitualmente de 1 hora a 1 día, variando basándose en un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 3

Puede prepararse un compuesto correspondiente que se ha 20 representado por la fórmula general (X) anterior sometiendo un derivado de *N*-fenilpirazol a la reacción de Vilsmeier usando oxiclورو de fósforo en un disolvente inerte. Como un ejemplo del disolvente usado en la reacción, puede ilustrarse *N,N*-dimetilformamida. La temperatura de reacción es habitualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es habitualmente de 25 30 minutos a 1 día, variando basándose en un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 4

Puede prepararse un compuesto que se ha representado por la fórmula general (XII) anterior por la condensación de un compuesto que se ha 30 representado por la fórmula general (X) anterior con un reactivo de Grignard o un reactivo de litio que se ha representado por la fórmula general (XI) anterior en un disolvente inerte. Como ejemplos del disolvente usado en la reacción, pueden ilustrarse tetrahidrofurano, éter dietílico y un disolvente mezclado de los mismos. La temperatura de reacción es habitualmente de -78°C a la 35 temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es habitualmente de 30 minutos

a 1 día, variando basándose en un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 5

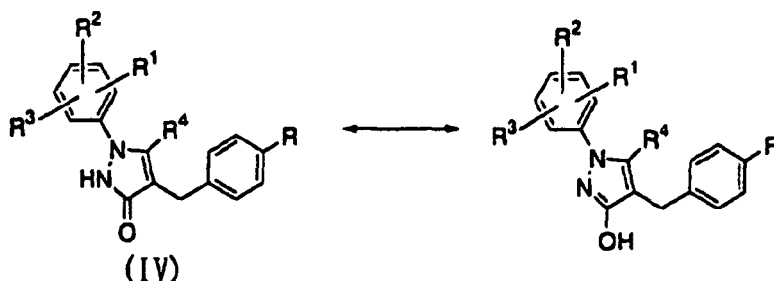
Puede prepararse un derivado de bencilpirazol que se ha representado por la fórmula general (IV) anterior sometiendo a hidrogenación catalítica el compuesto que se ha representado por la fórmula general (XII) anterior usando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono en presencia o ausencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico en un disolvente inerte, y para un compuesto que tiene cualquier átomo de azufre que se ha representado por la fórmula general (XII) anterior, sometiendo el compuesto resultante a tratamiento ácido en una solución acuosa de ácido trifluoroacético y sulfuro de dimetilo habitualmente de 0°C a la temperatura de reflujo durante 30 minutos de 1 día según requiera la ocasión. Como ejemplos del disolvente usado en la hidrogenación catalítica pueden ilustrarse, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, isopropanol y un disolvente mezclado de los mismos. La temperatura de reacción es habitualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es habitualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados. El compuesto obtenido que se ha representado por la fórmula general (IV) anterior, también pueden usarse en el Proceso 6 después de la conversión en una sal del mismo de la manera habitual.

Proceso 6

Puede prepararse un derivado de glucopiranosiloxipirazol de la presente invención que se ha representado por la fórmula (III) anterior, sometiendo a glucoxidación el compuesto que se ha representado por la fórmula general (IV) anterior usando acetobromo- α -D-glucosa en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o carbonato potásico y un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de benciltri(n-butil)amonio, bromuro de benciltri(n-butil)amonio o hidrogeno sulfato de tetra (n-butil)amonio en agua y un disolvente inerte. Como ejemplos del disolvente inerte usado en la reacción de glucosilación puede ilustrarse, diclorometano, tolueno y benzotrifluoruro. La temperatura de reacción es habitualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es habitualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción

usados. El compuesto obtenido que se ha representado por la fórmula general (III) anterior, también puede usarse en el Proceso 7 después de la conversión en una sal de la manera habitual.

En los compuestos que se han representado por la fórmula general (IV) anterior como materiales de partida, pueden existir los dos tautómeros siguientes, variando basándose en la diferentes en las condiciones de reacción. Los compuestos que se han representado por la formula general (IV) anterior incluyen ambos compuestos descritos como se indican a continuación:



10 Proceso 7

Puede prepararse un derivado de glucopiranosiloxipirazol de la presente invención que se ha representado por la formula general (I) anterior, sometiendo un compuesto que se ha representado por la fórmula general (III) anterior a hidrólisis alcalina y opcionalmente a la eliminación de un grupo protector hidroxilo de la manera habitual. Como ejemplos del disolvente usado en la reacción de hidrólisis pueden ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua y un disolvente mezclado de los mismos. Como ejemplos de la base pueden ilustrarse, hidróxido sódico, metóxido sódico y etóxido sódico. La temperatura de reacción es habitualmente de 0°C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es habitualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en un material de partida, disolvente y la temperatura de la reacción usados.

Proceso 8

Puede prepararse un profármaco de un derivado de glucopiranosiloxipirazol que se ha representado por la fórmula general (I) anterior, incluyendo un profármaco que se ha representado por la fórmula general (II) anterior, introduciendo un grupo hidroxilo generalmente competente para su uso en un profármaco, en un grupo hidroxilo de un derivado de glucopiranosiloxipirazol que se ha representado por la fórmula general (I)

anterior de la manera habitual, por ejemplo, usando un reactivo protector hidroxilo que se ha representado por la fórmula general (XIII) anterior.

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención y los profármacos de los mismos
5 obtenidos mediante los procesos de producción anteriores pueden aislarse y purificarse por medios de separación convencionales, tales como recristalización fraccional, purificación usando cromatografía, extracción del disolvente y extracción de la fase sólida.

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol que se han representado por la
10 fórmula general (I) anterior de la presente invención y profármacos de los mismos, pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables de la manera habitual. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácidos con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, sales de
15 adición de ácidos con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oleico, ácido láctico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y
20 ácido *p*-toluenosulfónico, sales con aminas orgánicas, tales como 2-aminoetanol, piperidina, morfolina y pirrolidina y sales con bases inorgánicas, tales como una sal sódica, una sal potásica, una sal cálcica y una sal magnésica.

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula
25 general (I) anterior de la presente invención y profármacos de los mismos incluyen sus disolventes con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como etanol o agua.

Entre los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la
fórmula general (I) anterior de la presente invención y profármacos de los
30 mismos, hay dos isómeros geométricos, teniendo cada compuesto un enlace insaturado. En la presente invención, puede utilizarse del isómero *cis*(*Z*) o el isómero *trans*(*E*).

Entre los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la
fórmula general (I) anterior de la presente invención y profármacos de los
35 mismos, hay dos isómeros ópticos, isómero *R* e isómero *S*, teniendo cada

compuesto un átomo de carbono asimétrico que excluye el resto glucopiranosiloxi. En la presente invención, puede utilizarse del isómero *R* o el isómero *S* y también puede utilizarse una mezcla de ambos isómeros.

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la anterior
5 fórmula general (I) de la presente invención y profármacos de los mismos muestran una excelente actividad inhibidora de SGLT2 humano. Por otro lado, ya que WAY-123783 tiene una actividad inhibidora extremadamente débil en SGLT2 humano, no se puede esperar que ejerza un efecto suficiente como un inhibidor de SGLT2 humano. Por lo tanto, los derivados de
10 glucopiranosiloxipirazol de la presente invención y profármacos de los mismos son extremadamente útiles como fármacos para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, tal como diabetes, complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, neuropatía, nefropatía, úlcera, macroangiopatía), obesidad, hiperinsulinemia, trastorno del
15 metabolismo de glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia o gota.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar de forma adecuada en combinación con al menos un miembro seleccionado entre
20 fármacos diferentes de inhibidores de SGLT2. Los ejemplos de los fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor del receptor
25 de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis
30 hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un
35 antagonista del receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de

sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa de lípidos, un inhibidor de dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, factor de crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de nervios, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenorreceptor β 3, un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueante del simpático, un agente antihipertensivo que actúa a nivel central, un agonista de adrenorreceptor α_2 , un antiagregante plaquetario, un inhibidor de la síntesis del ácido úrico, un agente uricúrico y un alcalinizador urinario.

En el caso de usos del compuesto de la presente invención en combinación con los anteriores uno o más fármacos, la presente invención incluye formas de dosificación de administración simultánea como una única preparación o preparaciones separadas mediante la misma vía de administración o una diferente y la administración a diferentes intervalos de dosificación como preparaciones separadas por la misma vía de administración o una diferente. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y el anterior uno o más fármacos incluye formas de dosificación como una preparación única y como preparaciones separadas para la combinación como se ha mencionado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden obtener efectos más

ventajosos que los efectos aditivos en la prevención o el tratamiento de las anteriores enfermedades cuando se usan de forma adecuada en combinación con los anteriores fármacos. Además, la dosis de administración se puede disminuir en comparación con la administración de cada fármaco en solitario o
5 los efectos adversos de los fármacos coadministrados diferentes de inhibidores de SGLT2 se pueden evitar o disminuir.

Los compuestos concretos como los fármacos anteriores usados para la combinación y las enfermedades preferibles a tratar se ilustran a continuación. Sin embargo, la presente invención no se limita a esto y, por ejemplo, los
10 compuestos concretos incluyen sus compuestos libres y sus sales farmacéuticamente aceptables u otras.

Como potenciadores de la sensibilidad a insulina, se ilustran agonistas γ de receptor activado por proliferador de peroxisomas tales como troglitazona, clorhidrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, darglitazona sódica, GI-
15 262570, isaglitazona, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazona, englitazona sódica y NIP-221, agonistas α de receptor activado por proliferador de peroxisomas, tales como GW-9578 y BM-170744, agonistas α/γ de receptor activado por proliferador de peroxisomas, tales como GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994,
20 DRF-4158 y DRF-MDX8, agonistas del receptor X de retinoide, tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 y bexaroteno y otros potenciadores de la sensibilidad a insulina, tales como reglixano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-
25 544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020 y GW-501516. Los potenciadores de la sensibilidad a insulina se usan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, trastorno del metabolismo de glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos o aterosclerosis y más preferiblemente para diabetes,
30 hiperinsulinemia o trastorno del metabolismo de glucosa debido a que mejoran la alteración de transducción de señal de insulina en tejidos periféricos y mejoran la captación de glucosa en los tejidos desde la sangre, conduciendo a la disminución del nivel de glucosa en sangre.

Como inhibidores de la absorción de glucosa se ilustran inhibidores de
35 α -glucosidasa, tales como acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglitato,

MDL-25.637, camigliosa y MDL-73.945 e inhibidores de α -amilasa, tales como AZM-127. Los inhibidores de la absorción de glucosa se usan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia o trastorno del metabolismo de glucosa y más preferiblemente para diabetes o

5 trastorno del metabolismo de glucosa debido a que inhiben la digestión enzimática gastrointestinal de hidratos de carbono contenidos en alimentos e inhiben o retrasan la absorción de glucosa en el cuerpo.

Como ejemplos de biguanidas se ilustran fenformina, clorhidrato de buformina y clorhidrato de metformina. Las biguanidas se usan preferiblemente

10 para diabetes, complicaciones diabéticas, hiperinsulinemia o trastorno del metabolismo de glucosa y más preferiblemente para diabetes, hiperinsulinemia o trastorno del metabolismo de glucosa debido a que disminuyen el nivel de glucosa en sangre por efectos inhibidores sobre la gluconeogénesis hepática, efectos de aceleración sobre la glucólisis anaerobia en tejidos o efectos de

15 mejora sobre la resistencia a insulina en tejidos periféricos.

Como ejemplos de potenciadores de la secreción de insulina se ilustran tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glucopiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida,

20 glimidina sódica, glipinamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida, nateglinida, mitiglinida cálcica hidrato y repaglinida. Los potenciadores de la secreción de insulina se usan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas o trastorno del metabolismo de glucosa y más preferiblemente para diabetes o trastorno del metabolismo de glucosa debido a que disminuyen el

25 nivel de glucosa en sangre actuando sobre las células β -pancreáticas y mejoran la secreción de insulina.

Como ejemplos de preparaciones de insulina se ilustran insulina humana, análogos de insulina humana e insulina obtenida de animales. Las preparaciones de insulina se usan preferiblemente para diabetes,

30 complicaciones diabéticas o trastorno del metabolismo de glucosa y más preferiblemente para diabetes o trastorno del metabolismo de glucosa.

Como ejemplos de antagonistas del receptor de glucagón se ilustran BAY-27-9955 y NNC92-1687; como ejemplos de estimuladores de cinasa del receptor de insulina se ilustran TER-17411, L-783281 y KRX-613; como un

35 ejemplo de inhibidores de tripeptidil peptidasa II se ilustra UCL-1397; como

ejemplos de inhibidores de dipeptidil peptidasa IV se ilustran NVP-DPP728A, TSL-225 y P-32/98; como ejemplos de inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B se ilustran PTP-112, OC-86839 y PNU-177496; como ejemplos de inhibidores de glucógeno fosforilasa se ilustran NN-4201 y CP-368296; como
5 un ejemplo de inhibidores de fructosa-bisfosfatasa se ilustra R-132917; como un ejemplo de inhibidores de piruvato deshidrogenasa se ilustra AZD-7545; como un ejemplo de inhibidores de la gluconeogénesis hepática se ilustra FR-225659; como ejemplos de análogos de péptido similar a glucagón 1 se ilustran exendina-4 y CJC-1131; como ejemplos de agonistas de péptido similar a
10 glucagón 1 se ilustran AZM-134 y LY-315902; y como un ejemplo de amilina, análogos de amilina o agonistas de amilina se ilustra acetato de pramlintida. Estos fármacos, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, D-quiroinositol, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1 se usan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas, hiperinsulinemia o
15 trastorno del metabolismo de glucosa y más preferiblemente para diabetes o trastorno del metabolismo de glucosa.

Como ejemplos de inhibidores de aldosa reductasa se ilustran gamolenato de ascorbilo, tolrestato, epalrestato, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestato, sorbinilo, ponalrestato,
20 risarestato, zenarestato, minalrestato, metosorbinilo, AL-1567, imirestato, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestato, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811 y lindolrestato. Los inhibidores de aldosa reductasa se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas debido a que inhiben la aldosa reductasa y disminuyen la acumulación excesiva intracelular de sorbitol en la ruta de poliol
25 acelerada que están en una afección hiperglucémica continua en los tejidos en complicaciones diabéticas.

Como ejemplos de inhibidores de la formación de productos finales de glucación avanzada se ilustran piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711 y clorhidrato de pimagedina. Los inhibidores de la formación de productos finales
30 de glucación avanzada se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas debido a que inhiben la formación de productos finales de glucación avanzada que están acelerados en la afección hiperglucémica continua en diabetes y disminuyen la lesión celular.

Como ejemplos de inhibidores de proteína cinasa C se ilustran LY-
35 333531 y midostaurina. Los inhibidores de proteína cinasa C se usan

preferiblemente para complicaciones diabéticas debido a que inhiben la actividad de proteína cinasa C que está acelerada en la afección hiperglucémica continua en diabetes.

Como un ejemplo de antagonistas del receptor de ácido γ -aminobutírico se ilustra topiramato; como ejemplos de antagonistas del canal de sodio se ilustran clorhidrato de mexiletina y oxcarbazepina; como un ejemplo de inhibidores del factor de transcripción NF- κ B se ilustra dexilipotam; como un ejemplo de inhibidores de peroxidasa de lípidos se ilustra el mesilato de tirilazad; como un ejemplo de inhibidores de dipeptidasa ácida ligada a α *N*-acetilada se ilustra GPI-5693; y como ejemplos de derivados de carnitina se ilustran carnitina, clorhidrato de levacecarnina, cloruro de levocarnitina, levocarnitina y ST-261. Estos fármacos, el factor de crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, análogos del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de nervios, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida e Y-128 se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas.

Como ejemplos de inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa se ilustran cerivastatina sódica, pravastatina sódica, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sódica, atorvastatina cálcica hidrato, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatina cálcica, rosuvastatina cálcica, colestolona, dalvastatina, acitemato, mevastatina, crilvastatina, BMS-180431, BMV-21950, glenvastatina, carvastatina, BMV-22089 y bervastatina. Los inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa se usan preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos o aterosclerosis y más preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia o aterosclerosis debido a que disminuyen el nivel de colesterol en sangre inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.

Como ejemplos de derivados de ácido fíbrico se ilustran bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato de aluminio, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato y AHL-157. Los derivados de ácido fíbrico se usan preferiblemente para hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia,

hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos o aterosclerosis y más preferiblemente para hiperlipidemia, hipertrigliceridemia o aterosclerosis debido a que activan la lipasa de lipoproteína hepática y mejoran la oxidación de ácidos grasos, conduciendo a la disminución del nivel de triglicéridos en

5

Como ejemplos de agonistas del adrenorreceptor β_3 se ilustran BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984 y GW-2696. Los agonistas del adrenorreceptor β_3 se usan preferiblemente para obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno del metabolismo de lípidos y más preferiblemente para obesidad o hiperinsulinemia debido que estimulan el adrenorreceptor β_3 en tejido adiposo y

10

15

Como ejemplos de inhibidores de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se ilustran NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YICrC8-434, avasimiba, CI-976, RP-64477, F-1394, eldacimiba, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibida, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 y eflucimiba. Los inhibidores de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se usan preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia,

20

25

Como ejemplos de agonistas del receptor de hormona tiroidea se ilustran liotironina sódica, levotiroxina sódica y KB-2611; como ejemplos de inhibidores de la absorción de colesterol se ilustran ezetimiba y SCH-48461; como ejemplos de inhibidores de lipasa se ilustran orlistato, ATL-962, AZM-131 y RED-103004; como un ejemplo de inhibidores de carnitina palmitoil-transferasa se ilustra etomoxir; como ejemplos de inhibidores de la escualeno sintasa se ilustran SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-

35

9720, RPR-107393 y ER-27856; como ejemplos de derivados de ácido nicotínico se ilustran ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, acipimox y nicorandilo; como ejemplos de secuestrantes de ácido biliar se ilustran colestiramina, colestilano, clorhidrato de colesevelamo y GT-102-279; como
5 ejemplos de inhibidores del cotransportador de sodio/ácido biliar se ilustran 264W94, S-8921 y SD-5613; y como ejemplos de inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol se ilustran PNU-107368E, SC-795, JTT-705 y CP-529414. Estos fármacos, probcol, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, inhibidores de lipoxigenasa y
10 potenciadores del receptor de lipoproteínas de baja densidad se usan preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastornos del metabolismo de lípidos.

Como supresores del apetito se ilustran inhibidores de la recaptación de monoamina, inhibidores de la recaptación de serotonina, estimuladores de la
15 liberación de serotonina, agonistas de serotonina (especialmente agonistas 5HT_{2C}), inhibidores de la recaptación de noradrenalina, estimuladores de la liberación de noradrenalina, agonistas del adrenorreceptor α_1 , agonistas del adrenorreceptor β_2 , agonistas de dopamina, antagonistas del receptor de cannabinoides, antagonistas del receptor de ácido γ -aminobutírico,
20 antagonistas de histamina H₃, L-histidina, leptina, análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, agonistas del receptor de melanocortina (especialmente agonistas MC3-R, agonistas MC4-R), hormona estimuladora de melanocitos α , transcrito regulado por cocaína y anfetamina, proteína mahogany, agonistas de enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el
25 gen de calcitonina, bombesina, agonistas de colecistocinina (especialmente agonistas CCK-A), hormona liberadora de corticotropina, análogos de hormona liberadora de corticotropina, agonistas de hormona liberadora de corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de somatostatina, agonistas del receptor de somatostatina, péptido activador de adenilato ciclase hipofisaria, factor
30 neurotrófico derivado de cerebro, factor neurotrófico ciliar, hormona liberadora de tirotrópina, neurotensina, sauvagina, antagonistas de neuropéptido Y, antagonistas de péptido opioide, antagonistas de galanina, antagonistas de hormona concentradora de melanina, inhibidores de proteína relacionada con agouti y antagonistas del receptor de orexina. Concretamente, como un
35 ejemplo de inhibidores de la recaptación de monoamina se ilustra mazindol;

como ejemplos de inhibidores de la recaptación de serotonina se ilustran clorhidrato de dexfenfluramina, fenfluramina, clorhidrato de sibutramina, maleato de fluvoxamina y clorhidrato de sertralina; como ejemplos de agonistas de serotonina se ilustran inotriptano y (+)-norfenfluramina; como ejemplos de
5 inhibidores de la recaptación de noradrenalina se ilustran bupropiona y GW-320659; como ejemplos de estimuladores de la liberación de noradrenalina se ilustran rolipram e YM-992; como ejemplos de agonistas del adrenorreceptor β_2 se ilustran anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, metamfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropion, fenilpropanolamina
10 y clobenzorex; como ejemplos de agonistas de dopamina se ilustran ER-230, doprexina y mesilato de bromocriptina; como un ejemplo de antagonistas del receptor de cannabinoides se ilustra rimonabant; como un ejemplo de antagonistas del receptor de ácido γ -aminobutírico se ilustra topiramato; como un ejemplo de antagonistas de histamina H_3 se ilustra GT-2394; como un
15 ejemplo de leptina, análogos de leptina o agonistas de receptor de leptina se ilustra LY-355101; como ejemplos de agonistas de colecistocinina (especialmente agonistas CCK-A) se ilustran SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854 y A-71378; y como ejemplos de antagonistas de neuropéptido Y se ilustran SR-
20 120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01 y J-115814. Los supresores del apetito se usan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, trastorno del metabolismo de glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos, aterosclerosis,
25 hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia o gota y más preferiblemente para obesidad debido a que estimulan o inhiben las actividades de monoaminas intracerebrales o péptidos bioactivos en el sistema regulador central del apetito y suprimen el apetito, conduciendo a la reducción de la ingesta de energía.

30 Como ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ilustran captoprilo, maleato de enalaprilo, alaceprilo, clorhidrato de delaprililo, ramiprilo, lisinoprililo, clorhidrato de imidaprililo, clorhidrato de benazeprilo, monohidrato de ceronaprililo, cilazaprililo, fosinoprililo sódico, perindoprililo erbumina, moveltiprililo cálcico, clorhidrato de quinaprililo, clorhidrato de
35 espiraprililo, clorhidrato de temocaprililo, trandolaprililo, zofenoprililo cálcico,

clorhidrato de moexiprilo y rentiaprilo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

5 Como ejemplos de inhibidores de endopeptidasa neutra se ilustran omapatrilato, MDL-100240, fasidotrilato, sampatrilato, GW-660511X, mixanprilo, SA-7060, E-4030, SLV-306 y ecadotrilato. Los inhibidores de endopeptidasa neutra se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

10 Como ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II se ilustran candesartano cilexetilo, candesartano cilexetilo/hidroclorotiazida, losartán potásico, mesilato de eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartán, tasosartán, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423 y BR-9701. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

15 Como ejemplos de inhibidores de enzima convertidora de endotelina se ilustran CGS-31447, CGS-35066 y SM-19712; como ejemplos de antagonistas del receptor de endotelina se ilustran L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentán sódico, BMS-193884, darusentán, TBC-3711, bosentán, tezosentán sódico, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentán y BMS-207940. Estos fármacos se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión y más preferiblemente para hipertensión.

25 Como ejemplos de agentes diuréticos se ilustran clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrano, canrenoato potásico, espironolactona, triamtereno, aminofilina, clorhidrato de cicletanina, LLU- α , PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptán y clorhidrato de conivaptán. Los fármacos diuréticos se usan preferiblemente para complicaciones diabéticas, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o edema y más preferiblemente para hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o edema debido a que reducen la presión sanguínea o mejoran el

35

edema aumentando la excreción urinaria.

Como ejemplos de antagonistas de calcio se ilustran aranidipina, clorhidrato de efonidipina, clorhidrato de nicardipina, clorhidrato de barnidipina, clorhidrato de benidipina, clorhidrato de manidipina, cilnidipina, nisoldipina, 5 nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, besilato de amlodipina, pranidipina, clorhidrato de lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, clorhidrato de vatanidipina, lemildipina, clorhidrato de diltiazem, maleato de clentiazem, clorhidrato de verapamilo, S-verapamilo, clorhidrato de fasudilo, clorhidrato de bepridilo, clorhidrato de galopamilo y similares; como 10 agentes antihipertensivos vasodilatadores se ilustran indapamida, clorhidrato de todralazina, clorhidrato de hidralazina, cadralazina, budralazina y similares; como agentes bloqueantes del simpático se ilustran clorhidrato de amosulalol, clorhidrato de terazosina, clorhidrato de bunazosina, clorhidrato de prazosina, mesilato de doxazosina, clorhidrato de propranolol, atenolol, tartrato de 15 metoprolol, carvedilol, nipradilol, clorhidrato de celiprolol, nebivolol, clorhidrato de betaxolol, pindolol, clorhidrato de tertatolol, clorhidrato de bevantolol, maleato de timolol, clorhidrato de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, maleato de bopindolol, nipradilol, sulfato de penbutolol, clorhidrato de acebutolol, clorhidrato de tilisolol, nadolol, urapidilo e indoramina; como un 20 ejemplo de agentes antihipertensivos que actúan a nivel central se ilustra reserpina; y como ejemplos de agonistas del adrenorreceptor α_2 se ilustran clorhidrato de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, clorhidrato de guanfacina, moxonidina; lofexidina y clorhidrato de talipexol. Estos fármacos se usan preferiblemente para la hipertensión.

25 Como ejemplos de antiagregantes plaquetarios se ilustran ticlopidina, clorhidrato de dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etilo, clorhidrato de sarpogrelato, diclorhidrato de dilazep, trapidilo, beraprost sódico y aspirina. Los antiagregantes plaquetarios se usan preferiblemente para la aterosclerosis o insuficiencia cardíaca congestiva.

30 Como ejemplos de inhibidores de la síntesis del ácido úrico se ilustran alopurinol y oxipurinol; como ejemplos de agentes uricúricos se ilustran benzbromarona y probenecid; y como ejemplos de alcalinizadores urinarios se ilustran el hidrógeno carbonato sódico, citrato potásico y citrato sódico. Estos fármacos se usan preferiblemente para hiperuricemia o gota.

35 En el caso de uso en combinación con fármacos diferentes de

inhibidores de SGLT2, por ejemplo, en el uso de diabetes, la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de la cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito es preferible; la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina y un agonista de amilina es más preferible; y la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina y una preparación de insulina es aún más preferible. De forma similar, en el uso para complicaciones diabéticas, la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de

proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa de lípidos, un inhibidor de dipeptidasa ácida ligada a α *N*-acetilada, factor de crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de nervios, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina y un agente diurético es preferible; y la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra y un antagonista del receptor de angiotensina II es más preferible. Además, en el uso para la obesidad, la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista de adrenorreceptor β_3 y un supresor del apetito es preferible; y la

combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un agonista del adrenorreceptor β_3 y un supresor del apetito es más preferible.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, se usan diversas formas de dosificación dependiendo de sus usos. Como ejemplos de las formas de dosificación se ilustran polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, soluciones, pomadas, supositorios y cataplasmas, que se administran por vía oral o por vía parenteral.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando con o diluyendo y disolviendo un aditivo farmacéuticamente apropiado, tal como excipientes, disgregadores, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, isotónicos, antisépticos, agentes humectantes, emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes y ayudas a la disolución y formulando la mezcla de acuerdo con métodos farmacéuticamente convencionales dependiendo de sus formas de dosificación. En el caso del uso del compuesto de la presente invención en combinación con los fármacos diferentes de inhibidores de SGLT2, se pueden preparar formulando cada ingrediente activo entre sí o individualmente.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, la dosificación de un compuesto representado por la anterior fórmula general (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo como el ingrediente activo se decide de forma apropiada dependiendo de la edad, sexo, peso corporal y grado de síntomas y tratamiento de cada paciente, que está aproximadamente dentro del intervalo de 0,1 a 1.000 mg por día por adulto humano en el caso de la administración oral y aproximadamente dentro del intervalo de 0,01 a 300 mg por día por adulto humano en el caso de la administración parenteral y la dosis diaria se puede dividir en una a varias dosis por día y administrarse de forma adecuada. Además, como el caso del uso del compuesto de la presente invención en combinación con los fármacos diferentes de inhibidores de SGLT2, la dosificación del compuesto de la presente invención se puede disminuir dependiendo de la dosificación de los fármacos diferentes de inhibidores de SGLT2.

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente en más detalle por

medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de Referencia 1

Ácido ditiocarbónico = O-bencil éster = S-metil éster

5 A una suspensión de hidruro sódico (60%, 8,9 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió alcohol bencílico (20 g) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió disulfuro de carbono (42 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (92 g) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3
10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/diclorometano = 10/1) para dar el compuesto del título (36 g).

15 Ejemplo de Referencia 2

Ácido 3-oxotiobutírico = O-bencil éster

Se añadió gota a gota una mezcla de ácido ditiocarbónico = O-bencil éster = S-metil éster (29 g) y acetona (8,5 g) a una suspensión de amida sódica (11 g) en tolueno (150 ml) a 0°C durante 1 hora y la mezcla se agitó durante 1
20 hora más. La mezcla de reacción se vertió en una solución de 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/diclorometano = 1/1) para dar el
25 compuesto del título (12 g).

Ejemplo de Referencia 3

3-Benciloxi-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol

A una solución de ácido 3-oxotiobutírico = O-bencil éster (10 g) y trietilamina (13 ml) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió fenilhidrazina (4,7 ml) y
30 la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) para
35 dar el compuesto del título (5,2 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2,29 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 5,26 (2H, s), 5,65-5,75 (1H, m), 7,25-7,55 (10H, m)

Ejemplo de Referencia 4

3-Benciloxi-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 3 usando clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina en lugar de fenilhidrazina.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2,26 (3H, s), 5,24 (2H, s), 5,69 (1H, s), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,50 (7H, m)

10 Ejemplo de Referencia 5

3-Benciloxi-4-formil-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol

A una solución de 3-benciloxi-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol (5,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (2,2 ml) a 80°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a la temperatura ambiente,
15 la mezcla de reacción se vertió en una solución de 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso. La mezcla se extrajo con éter dietílico, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) para dar el compuesto
20 del título (4,6 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2,55 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,30-7,55 (10H, m), 9,95 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 6

3-Benciloxi-1-(4-fluorofenil)-4-formil-5-metil-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 5 usando 3-benciloxi-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol en lugar de 3-benciloxi-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2,53 (3H, s), 5,36 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,30-7,45 (5H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 9,95 (1 H, s)

Ejemplo 1

30 4-[(4-Metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Se preparó un reactivo de Grignard a partir de 4-bromoanisol (1,2 g), magnesio (0,16 g), una cantidad catalítica de yodo y tetrahydrofurano (20 ml) de la manera habitual. A la solución del reactivo de Grignard se le añadió una solución de 3-benciloxi-4-formil-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol (1,5 g) en
35 tetrahydrofurano (15 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la

mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió etanol y los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y hexano y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,78 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 2,15 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,77 (3H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 7,10-7,25 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

Ejemplo 2

4-[(4-Etilfenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 1-bromo-4-etil-benceno en lugar de 4-bromoanisol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,16 (3H, s), 2,60 (2H, c, *J* = 7,6 Hz), 3,69 (2H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,45 (5H, m)

Ejemplo 3

4-[(4-Etoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 1-bromo-4-etoxi-benceno en lugar de 4-bromoanisol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 2,14 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,99 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

Ejemplo 4

4-[(4-Isopropoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 1-bromo-4-isopropoxibenceno en lugar de 4-bromoanisol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,31 (6H, d, *J* = 6,0 Hz), 2,15 (3H, s), 3,65 (2H, s), 4,40-4,55 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

Ejemplo 5

5-Metil-4-[(4-metilfenil)metil]-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 4-bromotolueno en lugar de 4-bromoanisol.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2,14 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,68 (2H, s), 7,00-7,10 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

5 Ejemplo 6

4-[[4-(2-Hidroxietil)fenil]metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

A una solución de alcohol de 4-bromofenetilo (0,21 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió *terc*-butil litio (solución de 1,6 mol/l de pentano, 1,5 ml) a -78°C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó
10 durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 3-benciloxi-4-formil-5-metil-1-fenil-1H-pirazol (0,10 g) en tetrahidrofurano (3 ml), la mezcla se calentó a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó
15 sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1-1/2) para dar una sustancia oleosa. La sustancia oleosa obtenida se disolvió en metanol (4 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,044 g) y la mezcla se
20 agitó a la temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 17 horas. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo, los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,032 g). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:
25 2,21 (3H, s), 2,66 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,55 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,60 (2H, s), 4,58 (1H, s a), 7,00-7,20 (4H, m), 7,20-7,35 (1H, m), 7,35-7,50 (4H, m), 9,98 (1H, s a)

Ejemplo 7

4-[(4-Etilfenil)metil]-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 1-bromo-4-etil-benceno y 3-benciloxi-1-(4-fluorofenil)-4-formil-5-metil-1H-pirazol en lugar de 4-bromoanisol y 3-benciloxi-4-formil-5-metil-1-fenil-1H-pirazol, respectivamente.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,13 (3H, s), 2,61 (2H, c, $J =$
35 7,7 Hz), 3,68 (2H, s), 7,05-7,20 (6H, m), 7,25-7,40 (2H, m)

Ejemplo 8

5-Metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

A una solución de 1-bromo-4-metiltiobenceno (0,21 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió *terc*-butil litio (solución de 1,6 mol/l de pentano, 0,67 ml) a -78°C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 3-benciloxi-4-formil-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol (0,20 g) en tetrahidrofurano (3 ml), la mezcla se calentó a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió hexano y los precipitados se recogieron por filtración para dar unos cristales de color blanco. Los cristales obtenidos se disolvieron en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (6 ml). A una solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,30 g) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1-3/1) para dar una sustancia oleosa. La sustancia oleosa obtenida se disolvió en ácido trifluoroacético (1,9 ml) y agua (0,1 ml), y a la solución se le añadió sulfuro de dimetilo (0,2 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (0,054 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 2,19 (3H, s), 2,47 (3H, s), 3,73 (2H, s), 7,15-7,25 (4H, m), 7,25-7,40 (2H, m), 7,45-7,60 (3H, m)

Ejemplo 9

4-[(4-Metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

A una solución de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (0,50 g), acetobromo-α-D-glucosa (0,84 g) y cloruro de benciltri(*n*-butil)amonio (0,53 g) en diclorometano (16 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 mol/l , 4,3 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de aminopropil-sílice (eluyente: diclorometano) y sucesivamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,38 g).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,92 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,59 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 3,67 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 3,77 (3H, s), 3,80-3,95 (1H, m), 4,15 (1H, dd, *J* = 2,2, 12,4 Hz), 4,26 (1H, dd, *J* = 4,9, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,65-5,75 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

10 Ejemplo 10

4-[(4-Etilfenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 4-[(4-etilfenil) metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 1,90 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,60 (2H, c, *J* = 7,6 Hz), 3,61 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 3,71 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,15 (1H, dd, *J* = 2,3, 12,3 Hz), 4,26 (1H, dd, *J* = 4,5, 12,3 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,71 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,00-7,20 (4H, m), 7,25-7,50 (5H, m)
- 15
20

Ejemplo 11

4-[(4-Etoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 4-[(4-etiloxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.
- 25

- RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,39 (3H, t, *J* = 6,9 Hz), 1,92 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,58 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 3,67 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 3,80-3,95 (1H, m), 3,99 (2H, c, *J* = 6,9 Hz), 4,15 (1H, dd, *J* = 2,3, 12,4 Hz), 4,27 (1H, dd, *J* = 4,4, 12,4 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,72 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m)
- 30

Ejemplo 12

- 4-[(4-Isopropoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol
- 35

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 4-[(4-isopropoxi-fenil)-metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,30 (3H, d, *J* = 6,1 Hz), 1,31 (3H, d, *J* = 6,1 Hz), 1,91 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,58 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 3,67 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 3,80-3,95 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,40-4,55 (1H, m), 5,10-5,35 (3H, m), 5,71 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 6,70-7,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

10 Ejemplo 13

5-Metil-4-[(4-metilfenil)metil]-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 5-metil-4-[(4-metilfenil) metil]-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,91 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,60 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 3,70 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 3,80-3,95 (1H, m), 4,15 (1H, dd, *J* = 2,4, 12,4 Hz), 4,26 (1H, dd, *J* = 4,4, 12,4 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,72 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,00-7,15 (4H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

Ejemplo 14

4-[[4-(2-Hidroxietil)fenil]metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 4-[[4-(2-hidroxietil)-fenil]metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,91 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,82 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 3,63 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 3,71 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 3,80-3,90 (3H, m), 4,13 (1H, dd, *J* = 2,3, 12,3 Hz), 4,25 (1H, dd, *J* = 4,6, 12,3 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 7,05-7,20 (4H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

Ejemplo 15

35 4-[(4-Etilfenil)metil]-1-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-

glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 4-[(4-etilfenil)metil]-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 1,90 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,60 (2H, c, *J* = 7,6 Hz), 3,60 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 3,70 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,15 (1H, dd, *J* = 2,3, 12,2 Hz), 4,27 (1H, dd, *J* = 4,3, 12,2 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,69 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,05-7,15 (6H, m), 7,30-7,40 (2H, m)

Ejemplo 16

5-Metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,91 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,61 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 3,69 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,10-4,40 (2H, m), 5,10-5,35 (3H, m), 5,65-5,75 (1H, m), 7,10-7,20 (4H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

Ejemplo 17

3-(β-*D*-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol

A una solución de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,38 g) en metanol (5 ml) se le añadió metóxido sódico (solución de metanol al 28%, 0,12 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,32 g).

RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,12 (3H, s), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,90 (7H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,35-7,55 (5H, m)

Ejemplo 18

4-[(4-Etilfenil)metil]-3-(β-*D*-glucopiranosiloxi)-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha

descrito en el Ejemplo 17 usando 4-[(4-etilfenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol.

RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm: 1,19 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,12 (3H, s), 2,58 (2H, c, $J = 7,6$ Hz), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 7,05-7,20 (4H, m), 7,35-7,55 (5H, m)

Ejemplo 19

4-[(4-Etoxifenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando 4-[(4-etoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol.

RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm: 1,35 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,12 (3H, s), 3,30-3,50 (4H, m), 3,66 (1H, dd, $J = 5,0, 12,0$ Hz), 3,70 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J = 1,4, 12,0$ Hz), 3,98 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 5,20-5,30 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,30-7,55 (5H, m)

Ejemplo 20

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando 4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol.

RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm: 1,20-1,30 (6H, m), 2,13 (3H, s), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 4,45-4,60 (1H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,35-7,55 (5H, m)

Ejemplo 21

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metilfenil)-metil]-1-fenil-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando 5-metil-4-[(4-metilfenil)metil]-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol. RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm: 2,11 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m),

7,30-7,55 (5H, m)

Ejemplo 22

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-hidroxietil)fenil]-metil]-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando 4-[[4-(2-hidroxietil)fenil]metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol. RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm: 2,12 (3H, s), 2,77 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,90 (6H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,35-7,55 (5H, m)

Ejemplo 23

4-[(4-Etilfenil)metil]-1-(4-fluorofenil)-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1*H*-pirazol

- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando 4-[(4-etilfenil)metil]-1-(4-fluorofenil)-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol.

- RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm: 1,19 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,10 (3H, s), 2,58 (2H, c, $J = 7,6$ Hz), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 7,05-7,25 (6H, m), 7,40-7,50 (2H, m)

Ejemplo 24

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-1-fenil-1*H*-pirazol

- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando 5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol en lugar de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol.

- RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm: 2,12 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 7,10-7,25 (4H, m), 7,35-7,55 (5H, m)

Ejemplo 25

3-(6-*O*-Etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol

- 35 A una solución de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol (0,18 g) y 2,6-dimetilpiridina (0,069 ml) en acetonitrilo (5

ml) se le añadió cloroformiato de etilo (0,045 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 15/1) para dar el compuesto del título (0,13 g).

RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,21 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,11 (3H, s), 3,30-3,50 (3H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,69 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 3,74 (3H, s), 3,76 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 4,12 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 4,27 (1H, dd, *J* = 5,7, 11,6 Hz), 4,41 (1H, dd, *J* = 2,1, 11,6 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,10-7,25 (2H, m), 7,30-7,55 (5H, m)

Ejemplo 26

3-(6-O-Etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-etilfenil)metil]-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 25 usando 4-[(4-etilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol en lugar de 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxilfenil)-metil]-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol.

RMN ¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,15-1,25 (6H, m), 2,11 (3H, s), 2,58 (2H, c, *J* = 7,5 Hz), 3,30-3,50 (3H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,72 (1H, d, *J* = 16,0 Hz), 3,78 (1H, d, *J* = 16,0 Hz), 4,12 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 4,26 (1H, dd, *J* = 5,2, 11,6 Hz), 4,40 (1H, dd, *J* = 1,7, 11,6 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 7,05-7,20 (4H, m), 7,30-7,55 (5H, m)

Ejemplo de Ensayo 1

Ensayo para efecto inhibidor sobre actividad de SGLT2 humano

1) Construcción del vector plasmídico que expresa SGLT2 humano

La preparación de la genoteca de ADNc para la amplificación por PCR se realizó por transcripción inversa de un ARN total obtenido de riñón humano (gen Ori) con oligo dT como el cebador, usando el Sistema de Preamplificación SUPERScript (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). El fragmento de ADN que codifica SGLT2 humano se amplificó por la reacción por PCR, en la cual se usó la genoteca de ADNc de riñón humano que se ha descrito anteriormente como el molde y se usaron los siguientes oligonucleótidos 0702F y 0712R, presentados como Números de Secuencia 1 y 2, respectivamente, como los

cebadores. El fragmento de ADN amplificado se ligó en pCR-Blunt (Invitrogen),
 un vector para la clonación, de acuerdo con el método convencional del kit. La
Escherichia coli HB101 se transformó de acuerdo con el método habitual y
 después se realizó la selección de los transformantes en el medio agar LB que
 5 contenía 50 µg/ml de kanamicina. Después de que se hubiese extraído y
 purificado el ADN plasmídico de uno de los transformantes, se realizó la
 amplificación del fragmento de ADN que codifica SGLT2 humano por la
 reacción de PCR, donde se usaron los siguientes oligonucleótidos 0714F y
 0715R, presentados como Números de Secuencia 3 y 4 respectivamente,
 10 como los cebadores. El fragmento de ADN amplificado se digirió con enzimas
 de restricción, Xho I y Hind III y después se purificó con el Sistema de
 Purificación Wizard (Promega). Este fragmento de ADN purificado se insertó en
 los sitios de restricción correspondientes de pcDNA3.1 (-) Myc/His - B
 (Invitrogen), un vector para la expresión de la proteína de fusión. La
 15 *Escherichia coli* HB101 se transformó de acuerdo con el método habitual y
 después se realizó la selección del transformante en el medio agar LB que
 contenía 100 µg/ml de ampicilina. Después de que se hubiese extraído y
 purificado el ADN plasmídico de este transformante, se analizó la secuencia de
 bases del fragmento de ADN insertado en los sitios de multi-clonación del
 20 vector pcDNA3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una única sustitución de base
 (ATC que codifica la isoleucina 433 se sustituyó por GTC) en comparación con
 el SGLT2 humano descrito por Wells et al (Am. J. Physiol., Vol. 263, págs. 459-
 465 (1992)). Secuencialmente se obtuvo un clon en el que isoleucina 433
 estaba sustituida por valina. Este vector plasmídico que expresaba SGLT2
 25 humano en el que el péptido presentado como Número de Secuencia 5 está
 fusionado con el resto de alanina carboxilo terminal se denominó KL29.

Número de Secuencia 1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

Número de Secuencia 2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

30 Número de Secuencia 3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

Número de Secuencia 4 AACCAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

Número de Secuencia 5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2) Preparación de las células que expresan transitoriamente SGLT2 humano

KL29, el plásmido que codifica SGLT2 humano, se introdujo por
 35 transfección en células COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) por

electroporación. La electroporación se realizó con el Electroporador EC100 (E-C APPARATUS CORPORATION) en la condición: 400 V, 1260 μ F, $3,2 \times 10^6$ células de células COS-7 y 20 μ g de KL29 en 800 μ l de medio OPTI-MEM I (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) en la cubeta de tipo 0,4 cm. Después de la transferencia génica, las células se recogieron por centrifugación y se resuspendieron con medio OPTI-MEM I (3,2 ml/cubeta). A cada pocillo en una placa de 96 pocillos se añadieron 125 μ l de esta suspensión celular. Después del cultivo durante una noche a 37°C con CO₂ al 5%, se añadieron 125 μ l de medio DMEM que contenía suero fetal bovino al 10% (Sanko Jyunyaku), 100 unidades/ml de penicilina sódica G (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) y 100 μ g/ml de sulfato de estreptomicina (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) a cada pocillo. Estas células se cultivaron hasta el siguiente día y después se usaron para la medición de la actividad inhibidora contra la captación de metil- α -D-glucopiranosido.

3) Medición de la actividad inhibidora contra la captación de metil- α -D-glucopiranosido.

Después de que se hubiese disuelto un compuesto de ensayo en dimetil sulfóxido y diluido con el tampón de captación (un tampón de pH 7,4 que contenía cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, metil- α -D-glucopiranosido 5 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etano sulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano) 5 mM, cada diluyente se usó como muestra de ensayo para la medición de la actividad inhibidora. Después de la retirada del medio de las células COS-7 que expresaban de forma transitoria SGLT2 humano, a cada pocillo se añadieron 180 μ l de tampón de pretratamiento (un tampón de pH 7,4 que contenía cloruro de colina 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etano sulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM) y las células se incubaron a 37°C durante 10 minutos. Después de que se hubiese eliminado el tampón de pretratamiento, se añadieron de nuevo 200 μ l del mismo tampón y las células se incubaron a 37°C durante 10 minutos. El tampón para la medición se preparó añadiendo y mezclando 7 μ l de metil- α -D-(U-14C)glucopiranosido (Amersham Pharmacia Biotech) a 525 μ l de la muestra de ensayo preparada. Para el control, se preparó el tampón para la medición sin ningún compuesto de ensayo. Para estimar la captación basal en ausencia de un compuesto de

ensayo y sodio se preparó de forma similar el tampón para la medición de la captación basal, que contiene cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro sódico. Después de que se hubiese retirado el tampón de pretratamiento se añadieron 75 μ l de cada tampón para la medición a cada pocillo y las células se incubaron a 37°C durante 2 horas. Después de que se hubiese retirado el tampón para la medición se añadieron 180 μ l del tampón de lavado (un tampón de pH 7,4 que contenía cloruro de colina 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, metil- α -D-glucopiranosido 10 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etano sulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM) a cada pocillo y se eliminó inmediatamente. Después de dos lavados adicionales, las células se solubilizaron por adición de 75 μ l de 0,2 mol/l de hidróxido sódico a cada pocillo. Después de que se transfirieran los lisados celulares a la PicoPlate (Packard) y se añadieran a cada pocillo 150 μ l de MicroScint-40 (Packard) se midió la radiactividad con el contador de escintilación de microplaca TopCount (Packard). La diferencia en la captación se obtuvo como el valor del 100% restando la radiactividad en la captación basal de la del control y después se calcularon las concentraciones a las que se inhibía el 50% de la captación (CI_{50}) a partir de la curva de concentración-inhibición por el método de mínimos cuadrados. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

[Tabla 1]

Compuesto de ensayo	Valor CI_{50} (nM)
Ejemplo 18	270
Ejemplo 20	200
WAY-123783	> 100000

Aplicabilidad Industrial

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y profármacos de los mismos muestran un excelente efecto hipoglucémico excretando el exceso de glucosa a la orina evitando la reabsorción de glucosa en el riñón debido a que muestran una excelente actividad inhibidora de SGLT2 humano. La presente invención puede proporcionar fármacos para la prevención o el tratamiento de una enfermedad

asociada con hiperglucemia, tal como diabetes, complicaciones diabéticas u obesidad. Además, ya que los compuestos representados por la anterior fórmula general (III) o (IV) y sales de los mismos son importantes como intermedios en la producción de los compuestos representados por la anterior

5 fórmula general (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y profármacos de los mismos, los compuestos representados por la anterior fórmula general (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y profármacos de los mismos se pueden preparar de forma sencilla mediante tales compuestos.

10 [LISTA DE SECUENCIAS TEXTO LIBRE]

Número de Secuencia 1: Cebador de ADN sintético

Número de Secuencia 2: Cebador de ADN sintético

Número de Secuencia 3: Cebador de ADN sintético

Número de Secuencia 4: Cebador de ADN sintético

15 Número de Secuencia 5: Péptido fusionado con el resto de alanina carboxilo terminal de SGLT2 humano

LISTA DE SECUENCIAS

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD

20 FUSHIMI, Nobuhiko

FUJIKURA, Hideki

NISHIMURA, Toshihiro

KATSUNO, Kenji

ISAJI, Masayuki

25

<120> DERIVADOS DE GLUCOPIRANOSILOXIPIRAZOL Y USOS FARMACÉUTICOS DE LOS MISMOS

<130> PCT-A0206

30

<140

<141>

<150> JP P2001-053085

35 <151> 27-02-2001

<160> 5

<170> PatentIn Ver. 2.1

5

<210> 1

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Cebador de ADN sintético

<400> 1

15

atggaggagc acacagaggc
20

<210> 2

<211> 20

20

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de ADN sintético

25

<400> 2

ggcatagaag ccccagagga
20

30

<210> 3

<211> 29

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de ADN sintético

<400> 3

5

aacctcgaga tggaggagca cacagaggc
29

<210> 4

<211> 29

10

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador de ADN sintético

15

<400> 4

aacaagcttg gcatagaagc cccagagga
29

<210> 5

20

<211> 25

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

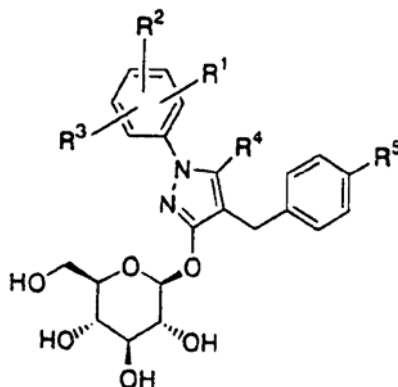
25

<223> Péptido fusionado al resto de alanina carboxilo terminal de SGLT2 humano

<400> 5

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:

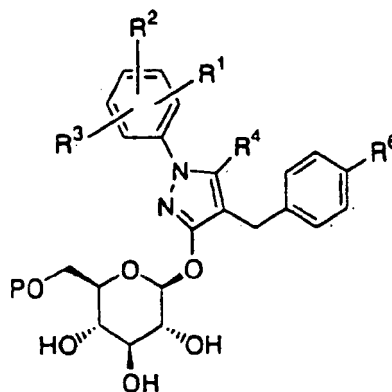


5

en la que R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo halo(alquilo C_1-C_6); y R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquiltio C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo C_1-C_6), un átomo de halógeno, un grupo alquenilo C_3-C_6 , un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros, un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros, un grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo o un grupo representado por la fórmula general: HO-A-, en la que A representa un grupo alquilenilo C_1-C_6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

2. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:



en la que P representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo C₂-C₇, un
 grupo (acilo C₂-C₇) sustituido con alcoxi C₁-C₆, un grupo (acilo C₂-C₇)
 sustituido con alcoxycarbonilo C₂-C₇, un grupo alcoxycarbonilo C₂-C₇ o un grupo
 5 (alcoxycarbonilo C₂-C₇) sustituido con alcoxi C₁-C₆; R¹, R² y R³ pueden ser
 iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo
 de halógeno; R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo halo(alquilo C₁-
 C₆); y R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo
 alcoxi C₁-C₆, un grupo alquiltilio C₁-C₆, un grupo halo(alquilo C₁-C₆), un átomo
 10 de halógeno, un grupo alquenilo C₃-C₆, un grupo alquilo cíclico de 3 a 7
 miembros, un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros, un grupo
 alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático
 de 5 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes
 seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de
 15 nitrógeno en el anillo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o
 diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, o un
 grupo representado por la fórmula general: P¹-O-A-, en la que P¹ representa
 un átomo de hidrógeno o un grupo acilo C₂-C₇, un grupo (acilo C₂-C₇)
 sustituido con alcoxi C₁-C₆, un grupo (acilo C₂-C₇) sustituido con
 20 alcoxycarbonilo C₂-C₇, un grupo alcoxycarbonilo C₂-C₇ o un grupo
 (alcoxycarbonilo C₂-C₇) sustituido con alcoxi C₁-C₆; y A representa un grupo
 alquilenilo C₁-C₆ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol de acuerdo con la reivindicación
 25 2, en la que al menos uno de P y R⁶ tiene un grupo acilo C₂-C₇, un grupo (acilo
 C₂-C₇) sustituido con alcoxi C₁-C₆, un grupo (acilo C₂-C₇) sustituido con
 alcoxycarbonilo C₂-C₇, un grupo alcoxycarbonilo C₂-C₇ o un grupo

(alcoxicarbonilo C_2-C_7) sustituido con alcoxi C_1-C_6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 4. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado de glucopiranosiloxipirazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la composición es un inhibidor de SGLT2 humana.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en la que la composición es un fármaco para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

15 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la enfermedad asociada con hiperglucemia se selecciona entre el grupo que consiste en diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, trastorno del metabolismo de la glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota.

20 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la enfermedad asociada con la hiperglucemia es la diabetes.

25 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la enfermedad asociada con la hiperglucemia es complicaciones diabéticas.

30 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la enfermedad asociada con la hiperglucemia es la obesidad.

35 11. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con la

hiperglucemia.

12. Un uso de un derivado de glucopiranosiloxipirazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

13. Una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de glucopiranosiloxipirazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (B) al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación de productos finales de glucación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa de lípidos, un inhibidor de dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, factor de crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de nervios, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenorreceptor β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transferencia de triglicéridos

microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de enzima convertora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima convertora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueante del simpático, un agente antihipertensivo que actúa a nivel central, un agonista de adrenorreceptor α_2 , un antiagregante plaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricúrico y un alcalinizador urinario.

14. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

15. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que un componente (B) es al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito y la enfermedad asociada con hiperglucemia es diabetes.

16. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que un componente (B) es al menos un miembro seleccionado entre el grupo

que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil
5 peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a
10 glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina y un agonista de amilina.

17. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en la que un componente (B) es al menos un miembro seleccionado entre el grupo
15 que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina y una preparación de insulina.

18. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que un componente (B) es al menos un miembro seleccionado entre el grupo
20 que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil
25 peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a
30 glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor
35 de transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa de lípidos, un inhibidor de

dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, factor de crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de nervios, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina y un agente diurético y la enfermedad asociada con hiperglucemia son complicaciones diabéticas.

10

19. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en la que un componente (B) es al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra y un antagonista del receptor de angiotensina II.

15

20. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que un componente (B) es al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista de adrenorreceptor β_3 y un supresor del apetito y la enfermedad asociada con hiperglucemia es obesidad.

20

25

30

21. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que un componente (B) es al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un agonista de adrenorreceptor β_3 y un supresor del apetito.

35

22. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el supresor de apetito es un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de la recaptación de monoamina, un inhibidor de la
5 recaptación de serotonina, un estimulador de la liberación de serotonina, un agonista de serotonina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, un estimulador de la liberación de noradrenalina, un agonista de adrenorreceptor α_1 , un agonista de adrenorreceptor β_2 , un agonista de dopamina, un antagonista del receptor de cannabinoides, un antagonista del receptor de
10 ácido γ -aminobutírico, un antagonista de histamina H_3 , L-histidina, leptina, un análogo de leptina, un agonista del receptor de leptina, un agonista del receptor de melanocortina, una hormona estimuladora de melanocitos α , transcrito regulado por cocaína y anfetamina, proteína mahogany, un agonista de enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de calcitonina,
15 bombesina, un agonista de colecistocinina, hormona liberadora de corticotropina, un análogo de hormona liberadora de corticotropina, un agonista de hormona liberadora de corticotropina, urocortina, somatostatina, un análogo de somatostatina, un agonista del receptor de somatostatina, péptido activador de adenilato ciclasa hipofisaria, factor neurotrófico derivado de cerebro, factor
20 neurotrófico ciliar, hormona liberadora de tirotropina, neurotensina, sauvagina, antagonista de neuropéptido Y, un antagonista de péptido opioide, un antagonista de galanina, un antagonista de hormona concentradora de melanina, un inhibidor de proteína relacionada con agouti y un antagonista del receptor de orexina.

25

23. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol (A) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con (B) al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor
30 de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de
35 glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de

piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-
 quiroinositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a
 glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido
 similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un
 5 inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales
 de glucación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista del
 receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un
 inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa de
 lípidos, un inhibidor de dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, factor de
 10 crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un
 análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento
 epidérmico, factor de crecimiento de nervios, un derivado de carnitina, uridina,
 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un
 inhibidor de hidroxilmetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido
 15 fíbrico, un agonista de adrenorreceptor β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A
 colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormona
 tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un
 inhibidor de proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor
 de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de
 20 escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja
 densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un
 inhibidor del cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de la proteína de
 transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de
 enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un
 25 antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima conversora
 de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético,
 un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente
 bloqueante del simpático, un agente antihipertensivo que actúa a nivel central,
 un agonista del adrenorreceptor α_2 , un antiagregante plaquetario, un inhibidor
 30 de la síntesis de ácido úrico, un agente uricúrico y un alcalinizador urinario para
 la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

24. Un uso de (A) un derivado de glucopiranosiloxipirazol de acuerdo con
 una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente
 35 aceptable del mismo y (B) al menos un miembro seleccionado entre el grupo

que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de cinasa del receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil

5 peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3, péptido similar a

10 glucagón 1, un análogo de péptido similar a glucagón 1, un agonista de péptido similar a glucagón 1, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un

15 inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa de lípidos, un inhibidor de dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, factor de crecimiento similar a insulina I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de nervios, un derivado de carnitina, uridina,

20 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de hidroxilmetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenorreceptor β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormona tiroidea, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un

25 inhibidor de proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de la proteína de

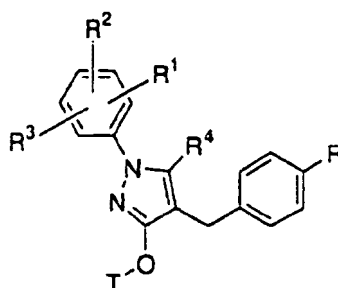
30 transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente

35 bloqueante del simpático, un agente antihipertensivo que actúa a nivel central,

un agonista de adrenorreceptor α_2 , un antiagregante plaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricúrico y un alcalinizador urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

5

25. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:



en la que T representa un grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi;
 10 R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo halo(alquilo C_1-C_6); y R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilio C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo C_1-C_6), un átomo de halógeno, un grupo alquenilo C_3-C_6 , un grupo
 15 alquilo cíclico de 3 a 7 miembros, un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros, un grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un
 20 átomo de nitrógeno en el anillo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, o un grupo representado por la fórmula general $P^{10}-O-A-$, en la que P^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector hidroxilo; y A representa un grupo alquilenilo C_1-C_6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.