



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 326 158**

⑯ Int. Cl.:

C07H 17/02 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **01994995 .7**

⑯ Fecha de presentación : **25.12.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1354888**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2003**

④ Título: **Derivados de glucopiranosiloxipirazol y su utilización como medicamentos.**

⑩ Prioridad: **28.12.2000 JP 2000-403534**

⑦ Titular/es: **Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.**
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP

④ Fecha de publicación de la mención BOP: **02.10.2009**

⑦ Inventor/es: **Fujikura, Hideki;**
Fushimi, Nobuhiko;
Nishimura, Toshihiro;
Nakabayashi, Takeshi y
Isaji, Masayuki

④ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **02.10.2009**

⑦ Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 326 158 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).

DESCRIPCIÓN

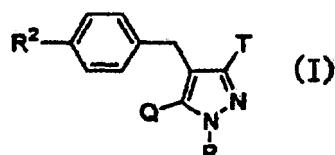
Derivados de glucopiranosiloxipirazol y su utilización como medicamentos.

5 Campo industrial

La presente invención se refiere a derivados de glucopiranosiloxipirazol o sus sales farmacéuticamente aceptables que son útiles como medicamentos, así como al uso farmacéutico de los mismos.

10 Más en particular, la presente invención se refiere a derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general:

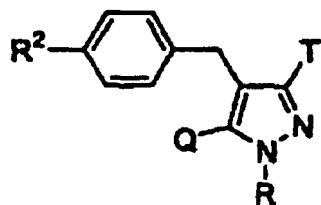
15



20

Un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:

25

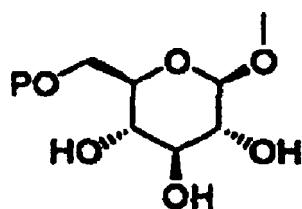


30

35

donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal o ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo sustituido en O con un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo hidroximetilo sustituido en O con un alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono; uno entre Q y T representa un grupo de la fórmula general:

45



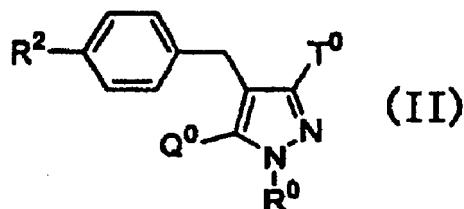
50

(donde P representa un átomo de hidrógeno; un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 (a 7) átomos de carbono, sustituido con un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica de 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, mientras que el otro representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo de 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes o un átomo de halógeno; y con la condición de que P no represente un átomo de hidrógeno cuando R representa

ES 2 326 158 T3

un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el derivado de glucopiranosilpirazol no sea 4'-((metiltiofenil)metil)-5'-trifluorometil-3-O-(6-O-carbometoxi- β -D-glucopiranosil)-1H-pirazol o 4'-((etilfenil)metil)-5'-trifluorometil-3-O-(6-O-carbometoxi- β -D-glucopiranosil)-1H-pirazol que son útiles como agentes para prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia tal como la diabetes, complicaciones diabéticas u obesidad, de los cuales los derivados de glucopiranosiloxipirazol, que tienen actividad inhibidora en SGLT2 humano, representados por la fórmula general:

10

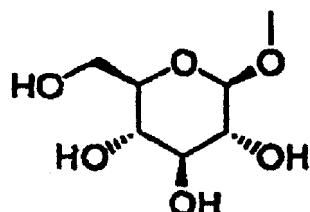


15

20

donde R^0 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior; uno entre Q^0 y T^0 representa un grupo de la fórmula general:

25



30

35

mientras que el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo halo(alquilo inferior); y R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halo(alquilo inferior) o un átomos de halógeno, son formas activas, y a sus usos farmacéuticos.

Antecedentes de la invención

40

La diabetes es una enfermedad relacionada con el estilo de vida con la base de cambio de hábitos en la comida y la falta de ejercicio. De aquí que, en pacientes con diabetes, se lleven a cabo terapias de dieta y ejercicio. Además, cuando es difícil un control suficiente y terapias continuas, se llevan a cabo simultáneamente tratamiento con fármacos. Hasta ahora se han empleado, como agentes antidiabéticos, biguanidas, sulfonilureas y potenciadores de la sensibilidad de insulina. Sin embargo, las biguanidas y sulfonilureas muestran ocasionalmente efectos adversos tales como acidosis láctica e hipoglucemia, respectivamente. En el caso de utilización de potenciadores de sensibilidad de insulina, se observan ocasionalmente efectos adversos tales como edema, y están implicados también en el avance de la obesidad. Por tanto, con el fin de resolver estos problemas, era deseable desarrollar agentes antidiabéticos que tuvieran un nuevo mecanismo.

50

En años recientes, ha ido en progreso el desarrollo de nuevos tipos de agentes antidiabéticos, que promueven la excreción urinaria de glucosa y nivel más bajo de glucosa en sangre por prevención de reabsorción de un exceso de glucosa en el riñón (*J. Clin. Invest.*, Vol. 79, páginas 1510-1515 (1987)). Se ha informado además de que el SGLT2 (cotransportador 2 de Na^+ /glucosa) está presente en el segmento S1 de la túbula proximal de riñón y participa principalmente en la reabsorción de glucosa filtrada a través de glomérulos (*J. Clin. Invest.*, Vol. 93, páginas 397-404 (1994)). Según esto, la inhibición de la actividad del SGLT2 humano evita la reabsorción de exceso de glucosa en el riñón, promueve subsiguientemente la excreción del exceso de glucosa a través de la orina, y normaliza el nivel de glucosa en sangre. Por tanto, es de desear un desarrollo rápido de agentes antidiabéticos con una potente actividad inhibidora en SGLT2 humano y que tengan un nuevo mecanismo. Además, tales agentes promueven la excreción del exceso de glucosa a través de la orina y por consiguiente hacen que disminuya la acumulación de glucosa en el cuerpo, es de esperar también que tengan un efecto de prevención o alivio de la obesidad y un efecto de capacidad urinaria. Además, los agentes se consideran útiles para varias enfermedades relacionadas que aparecen acompañando el progreso de la diabetes u obesidad debido a hiperglucemia.

65

Como compuestos que tienen fracción de pirazol, está descrito que WAY-123783 incrementa la cantidad de glucosa excretada en ratones normales. No están descritos todavía, sin embargo, sus efectos en humanos (*J. Med. Chem.*, Vol. 39 páginas 3920-3928 (1996)).

La Patente europea EP-A-598.359 describe derivados de dihidrocalcona que inhiben la reabsorción de glucosa tubular renal y/o inhiben la absorción de glucosa en el intestino, y muestran excelente actividad hipoglucémica así como un aglucon de los mismos tiene una débil actividad inhibidora de vehículo de transporte de glucosa tipo difusión facilitada.

5

Descripción de la invención

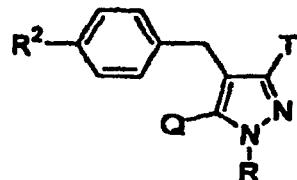
Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente para hallar compuestos que tuviesen una actividad inhibidora en SGLT2 humano. Como resultado, han encontrado que compuestos representados por la anterior fórmula general (I) se convierten en derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la anterior fórmula general (II) como sus formas activas *in vivo* y muestran una excelente actividad inhibidora en SGLT2 humano como se menciona después, formando con ello las bases de la presente invención.

15 La presente invención proporciona los siguientes derivados de gluco-piranosiloxipirazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que ejercen una actividad inhibidora en SGLT2 humano *in vivo* y presentan un excelente efecto hipoglucémico por excreción del exceso de glucosa en la orina evitando la reabsorción de glucosa en el riñón, y proporciona usos farmacéuticos de los mismos.

Un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general

20

25

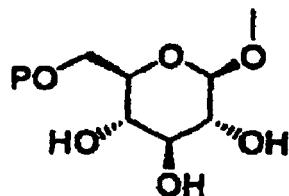


30

35 donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo sustituido en O con un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo hidroximetilo sustituido en O con un alcoxi-carbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono; uno entre Q y T representa un grupo de fórmula general:

40

45



(donde P representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, mientras que el otro representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes o un átomo de halógeno; y con la condición de que P no representa un átomo de hidrógeno cuando R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el derivado de glucopiranosilpirazol no sea 4' -((metiltiofenil)metil)-5'-trifluorometil-3'-O-(6-O-carbometoxi- β -D-glucopiranosil)-1H-pirazol o 4' -((etilfenil)metil)-5'-trifluorometil-3'-O-(6-O-carbometoxi- β -D-glucopiranosil)-1H-pirazol.

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

5

La presente invención se refiere al uso de un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (I) o su sal farmacéuticamente aceptable para la manufactura de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

10 La presente invención se refiere además a una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de receptor de insulina quinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo 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 gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de transcripto aldosa reductasa, inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de proteína quinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor de factor NF- κ B, un inhibidor de lípido peroxidasa, un inhibidor de ácido unido en α N-acetilado dipeptidasa, factor-I de crecimiento tipo insulina, 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, bimoclamol, sulodexido, Y-128, un inhibidor de hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenoceptor- β_3 , un inhibidor acil coenzima A colesterol acil transferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroideas, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transferencia de triglicérido microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un potenciador de receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol, un agente de supresión del apetito, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima de conversión de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueante del simpático, un agente antihipertensor que actúa centralmente, un agonista de adrenoceptor- α_2 , un agente antiplaquetas, un inhibidor de síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcanizador urinario.

40 La presente invención se refiere a la utilización de (A) un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de receptor de insulina quinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de proteína quinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor de factor NF- κ B de transcripción, un inhibidor de lípido peroxidasa, un inhibidor de ácido unido en α N-acetilado dipeptidasa, factor-I de crecimiento tipo insulina, 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, bimoclamol, sulodexido, Y-128, un inhibidor de hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenoceptor- β_3 , un inhibidor de acil coenzima A colesterol acil transferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroideas, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transferencia de triglicérido microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un potenciador de receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol, un agente de supresión del apetito, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima de conversión de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente bloqueante del simpático, un agente antihipertensor que actúa centralmente, un agonista de adrenoceptor- α_2 , un agente antiplaquetas, un inhibidor de síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcanizador urinario, para la manufactura de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

55 En la presente invención, el término “profármaco” significa un compuesto que se convierte en un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (II) como forma activa del mismo *in vivo*. Como

ejemplos de grupos que forman profármacos, en los casos en que tales grupos estén localizados en un grupo hidroxilo, sirven un grupo protector de hidroxilo, utilizado generalmente como un profármaco tal como un grupo acilo inferior, un grupo (acilo inferior) sustituido con alcoxilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con aloxicarbonilo (inferior), un grupo aloxicarbonilo inferior sustituido con grupo acilo inferior, un grupo aloxicarbonilo inferior y un grupo 5 aloxicarbonilo inferior sustituido con alcoxilo inferior, y el los casos de tales grupos localizados en un átomo de nitrógeno, sirve de ilustración un grupo protector de amino utilizado generalmente como un profármaco tal como grupo acilo inferior, un grupo aloxicarbonilo inferior, un grupo aciloxi(inferior)metilo y un grupo alcoxi(inferior) carboniloximetilo.

10 En la presente invención, el término “grupo alquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 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, un grupo hexilo, o similares; el término “grupo alcoxi inferior” significa un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, un grupo 15 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, un grupo hexiloxi o similares; y el término “grupo alquiltio inferior” significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo 20 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, un grupo hexiltio o similares. El término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y el término “grupo halo(alquilo inferior)” significa el anterior grupo alquilo inferior sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes como se ha definido antes. El término “grupo acilo inferior” significa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, 25 un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo y un grupo ciclohexilcarbonilo; y el término “grupo (acilo inferior) sustituido con alcoxi inferior” significa el anterior grupo acilo inferior sustituido con el anterior grupo alcoxi inferior. El término “grupo aloxicarbonilo inferior” significa un grupo aloxicarbonilo cíclico de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo iso-butiloxicarbonilo, y un grupo ciclohexiloxicarbonilo; el término “grupo(acilo inferior) sustituido 30 con aloxicarbonilo inferior” significa el anterior grupo acilo inferior sustituido con el anterior grupo aloxicarbonilo inferior tal como grupo 3-(etoxicarbonil)propionilo; y el término “grupo (aloxicarbonilo inferior) sustituido con alcoxi inferior” significa el anterior grupo aloxicarbonilo inferior sustituido con el anterior grupo alcoxi tal como un grupo 2-metoxietoxicarbonilo. Además, el término “grupo aciloxi(inferior)metilo” significa un grupo hidroximetilo sustituido en O por el grupo acilo inferior anterior; y el término “grupo alcoxi(inferior) carboniloximetilo” significa 35 un grupo hidroximetilo sustituido en O con el anterior grupo aloxicarbonilo inferior.

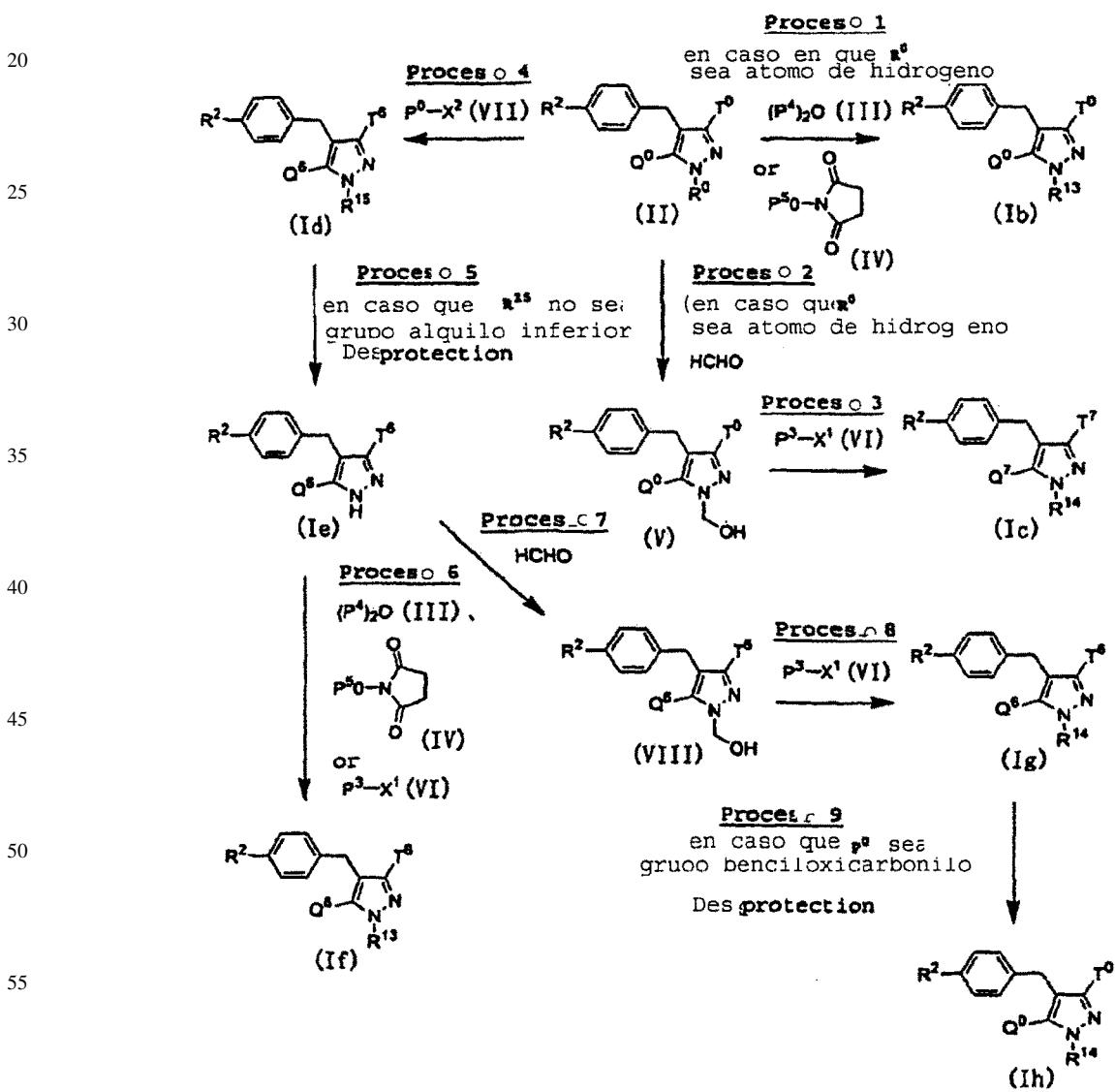
En el sustituyente R, se prefieren un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono; los más preferibles son un átomo de hidrógeno, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo; y el más preferible es un grupo isopropilo debido a la estabilidad metabólica en la fracción S9 40 de hígado humano. En el sustituyente R² se prefieren un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono; y son más preferibles un grupo etilo, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, un grupo metoxi, o un grupo metiltio. En los sustituyentes Q y T, es preferible que el 45 sustituyente Q sea un grupo alquilo inferior o un grupo halo(alquilo inferior). Entre ellos, es preferible un grupo alquilo inferior; más preferible es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono; y el más preferible es un grupo metilo. En el sustituyente P, se prefieren un grupo acilo inferior y un grupo aloxicarbonilo; un grupo aloxicarbonilo inferior es más preferible; y el más preferible es un grupo aloxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 5 átomos de carbono. Concretamente, son preferibles un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo o un grupo isobutoxicarbonilo.

50 Como compuestos de la presente invención, los preferibles son 4-[(4-isopropoxifenil)metil-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-gluco-piranosiloxi-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxi-carbonil-β-D-gluco-piranosiloxi-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etylfenil)methyl-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-gluco-piranosiloxi-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi-4-[(4-etylfenil)-metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etylfenil)methyl-3-(6-O-isopropoxi-carbonil-β-D-gluco-piranosiloxi-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etylfenil)methyl-3-(6-O-isobutoxi-carbonil-β-D-gluco-piranosiloxi-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etylfenil)-metil]-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-gluco-piranosiloxi-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-gluco-piranosiloxi-4-[(4-etylfenil)-metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etylfenil)methyl-3-(6-O-isopropoxi-carbonil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[(4-etylfenil)methyl-3-(6-O-isobutoxi-carbonil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil-β-D-gluco-pirano-siloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopirano-siloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopirano-siloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil-β-D-glucopirano-siloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-5-metilpirazol y simi-

lares; más preferibles son 4-[(4-isopropoxifenil)metil-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxi-carbonil- β -D-glucopiranosiloxi-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutox-carbonil- β -D-glucopiranosiloxi-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-1-isopropil-5-metilpirazol y similares; y los más preferibles 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-1-isopropil-5-metilpirazol y similares.

Los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención se pueden preparar por introducción de grupos protectores de hidroxilo y/o amino que pueden ser utilizados generalmente como profármacos en un grupo hidroxilo y/o átomo de nitrógeno de un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (II) por una vía habitual.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (II) según el siguiente procedimiento o procedimientos análogos al mismo:

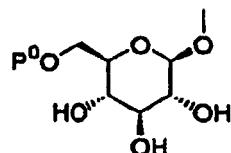


donde P^0 representa un grupo protector de hidroxilo tal como grupo acilo inferior, un grupo (acilo inferior) sustituido con alcoxilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxcarbonilo, un grupo alcoxcarbonilo inferior, un grupo (alcoxcarbonilo inferior) sustituido con alcoxi inferior o un grupo benciloxicarbonilo; P^3 representa un grupo acilo inferior; P^4 representa un grupo acilo inferior; P^5 representa un grupo alcoxcarbonilo inferior; R^{13} representa un grupo acilo inferior o un grupo alcoxcarbonilo inferior; R^{14} representa un grupo aciloximetilo inferior o un grupo alcoxcarboniloximetilo inferior; R^{15} representa un grupo protector de amino tal como un grupo alquilo inferior, un

grupo acilo inferior, un grupo (acilo inferior) sustituido con alcoxi inferior, un grupo (acilo inferior) sustituido con aloxicarbonilo inferior, un grupo aloxicarbonilo inferior, un grupo (aloxicarbonilo inferior) sustituido con alcoxi inferior o un grupo benciloxicarbonilo; uno entre Q⁶ y T⁶ representa un grupo de la fórmula general:

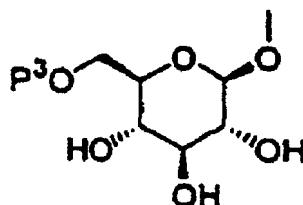
5

10



20

25



(donde P³ tiene el mismo significado definido antes), mientras que el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo halo(alquilo inferior); uno entre Q⁷ y T⁷ representa un grupo de la fórmula general:

Proceso 1

Se puede preparar un profármaco representado por la fórmula general (Ib) por protección del átomo de nitrógeno de un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (II) con un anhídrido de ácido alifático representado por la anterior fórmula general(III) en un ácido alifático tal como ácido acético a temperatura que va desde 0°C a la temperatura de reflujo durante habitualmente 30 minutos a 1 día, o alternativamente por protección del átomo de nitrógeno de un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (II) con un derivado de succinimida representado por la anterior fórmula general (IV) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano normalmente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante 1 hora a 1 día habitualmente. El tiempo de reacción puede variar apropiadamente basándose en el material de partida, disolvente y temperatura de reacción.

Proceso 2

Un compuesto representado por la anterior fórmula (V) se puede preparar por introducción de un grupo hidroximetilo en el átomo de nitrógeno de un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula (II) utilizando formaldehido como disolvente. Como disolvente utilizado en la reacción pueden servir de ejemplo el agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, un disolvente mixto de ellos y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía basándose en el material de partida, disolvente y temperatura de reacción.

55

Proceso 3

Se puede preparar un profármaco representado por la anterior fórmula general (Ic) por protección del grupo hidroximetilo de un compuesto representado por la anterior fórmula general (V) con un reactivo para protección representado por la anterior fórmula general (VI) en la presencia de una base tal como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano en un disolvente inerte o sin disolvente. Como disolvente inerte utilizado en la reacción sirven de ejemplo diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, éter diisopropílico, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, terc-butanol, un disolvente mixto de ellos y similares. La temperatura de reacción es normalmente de -40°C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 2 días, que varía basándose en el material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción.

ES 2 326 158 T3

Proceso 4

Un profármaco representado por la anterior fórmula general (Id), o un compuesto análogo del mismo, se puede preparar por protección del grupo hidroximetilo, o el átomo de nitrógeno y el grupo hidroximetilo de un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (II) con un reactivo para protección representado por la anterior fórmula general (VII) en la presencia de una base tal como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiridina o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano en un disolvente inerte o sin disolvente. Como disolvente inerte utilizado en la reacción sirven de ejemplo diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, éter diisopropílico, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, terc-butanol, un disolvente mixto de los anteriores y similares. La temperatura de reacción es normalmente de -40°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 2 días, que varía basado en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

15 Proceso 5

Un profármaco representado por la anterior fórmula general (Ie) o un compuesto análogo del mismo se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (Id) a desacilación en presencia de una base débil tal como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol. La temperatura de reacción es normalmente de 0°C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es habitualmente de 15 minutos a 1 día, que varía basado en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

25 Proceso 6

Un profármaco representado por la anterior fórmula general (If) o un compuesto análogo al mismo se puede preparar por protección del átomo de nitrógeno de un compuesto representado por la anterior fórmula (Ie) con un anhídrido de ácido alifático representado por la anterior fórmula general (III) en un ácido alifático tal como ácido acético entre 0°C y la temperatura de reflujo durante habitualmente 30 minutos a 1 día, alternativamente, con un derivado de succinimida representado por la anterior fórmula general (IV) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano normalmente entre la temperatura ambiente y la de reflujo durante 1 hora a 1 día, y además, alternativamente, con un reactivo de protección representado por la anterior fórmula general (VI) en la presencia de una base tal como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano en un disolvente inerte tal como diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, éter diisopropílico, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, terc-butanol o un disolvente mixto de ellos, o sin ningún disolvente, a -40°C a la temperatura de reflujo normalmente, durante 30 minutos a 2 días. El tiempo de reacción puede variar apropiadamente basado en el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción.

40 Proceso 7

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (VIII) se puede preparar por introducción de un grupo hidroximetilo en el átomo de nitrógeno de un compuesto representado por la anterior fórmula general (Ie) utilizando formaldehido en un disolvente variado. Como disolvente utilizado en la reacción sirven de ilustración agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, un disolvente mixto de ellos y similares. La temperatura de reacciones normalmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía según el material de partida utilizado, el disolvente y el tiempo de reacción.

50 Proceso 8

Un profármaco representado por la anterior fórmula general (Ig) o un compuesto análogo del mismo se puede preparar por protección de grupo hidroximetilo de un compuesto representado por la anterior fórmula (VIII) con un reactivo de protección representado por la anterior fórmula (VI) en la presencia de una base tal como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano en un disolvente inerte o sin disolvente. Como disolvente inerte utilizado en la reacción sirve de ilustración diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, éter diisopropílico, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, terc-butanol, un disolvente mixto de ellos y similares. La temperatura de reacción es normalmente entre -40°C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 2 días, que varía según el material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción.

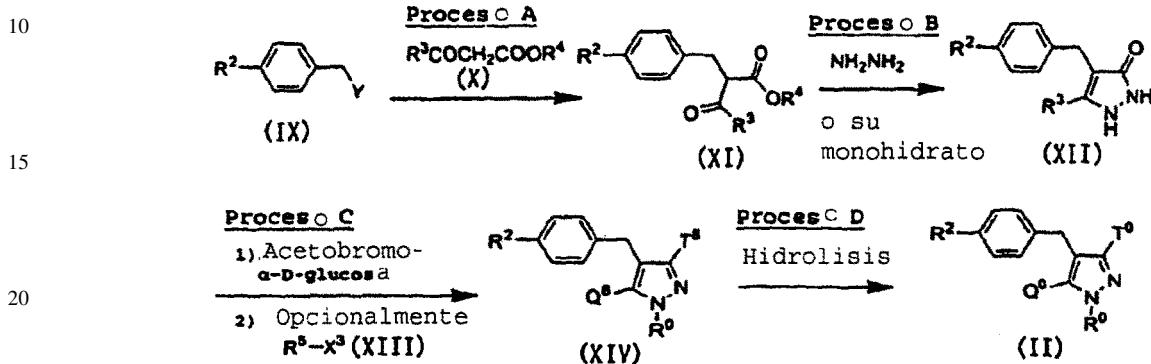
65 Procedimiento 9

Un profármaco representado por la fórmula general (Ih) se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (Ig) a desprotección por hidrogenación catalítica en la presencia de un catalizador de

paladio tal como carbono en paladio en un disolvente inerte. Como disolvente inerte utilizado en la reacción se puede citar como ejemplo metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, disolvente mixto del mismo y similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0°C a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía según el material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción.

5

Por ejemplo, los compuestos representados por la anterior fórmula (II) que se utilizan como materiales de partida en el procedimiento de producción antes mencionado se pueden preparar siguiendo el procedimiento:



donde X^3 e Y representan un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo mesiloxilo o un grupo tosiloxilo; R^3 representa un grupo alquilo inferior o un grupo halo(alquilo inferior); R^4 representa un grupo metilo o un grupo etilo; R^5 representa un grupo alquilo inferior; uno entre Q^8 y T^8 representa un grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi, mientras que el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo halo(alquilo inferior); y R^0 , R^2 , Q^0 y T^0 tienen los mismos significados definidos antes.

Proceso A

Se puede preparar un compuesto representado por la anterior fórmula general (XI) por condensación de un derivado bencílico representado por la anterior fórmula (IX) con un cetoacetato representado por la anterior fórmula general (X) en la presencia de una base tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente inerte. Como disolvente inerte utilizado en la reacción puede servir de ejemplo 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, un disolvente mixto de los mismos y similar. La temperatura de reacción está normalmente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando según el material de partida empleado, el disolvente y la temperatura de reacción.

Proceso B

Un derivado de pirazolona representado por la anterior fórmula general (XII) se puede preparar por condensación de un compuesto representado por la anterior fórmula (XI) con hidrazina o monohidrato de hidrazina en un disolvente inerte. Como disolvente inerte utilizado en la reacción se puede citar como ejemplo tolueno, tetrahidrofurano, cloroformo, un disolvente mixto de ellos y similar. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía según el material de partida utilizado, disolvente y temperatura de reacción. El derivado de pirazolona obtenido representado por la anterior fórmula general (XII) se puede utilizar también en el proceso C tras su conversión a sal de la manera convencional.

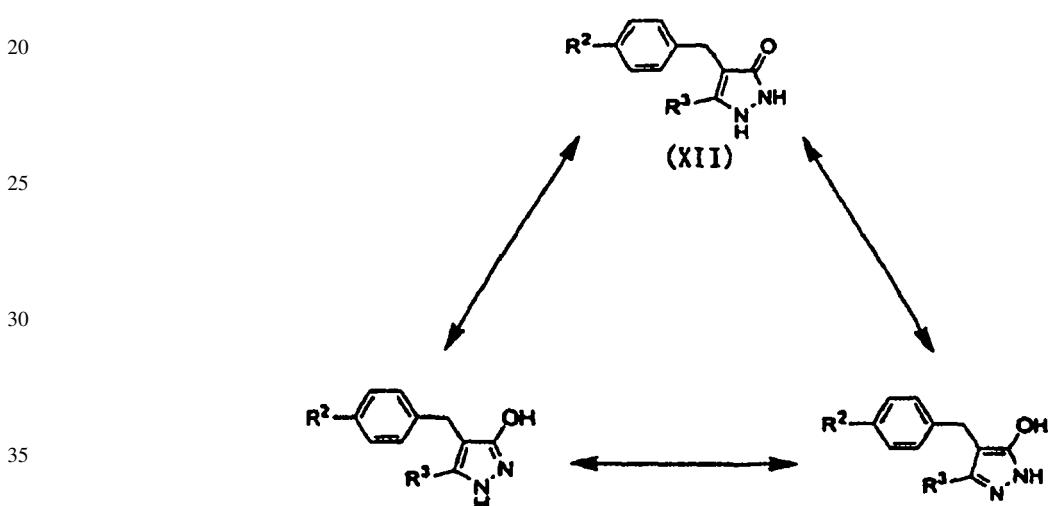
Proceso C

En el caso de derivados de pirazolona representados por la anterior fórmula general (XII) donde R^3 es un grupo alquilo inferior, se puede preparar el correspondiente compuesto representado por la fórmula general anterior (XIV) sometiendo el correspondiente derivado de pirazolona representado por la anterior fórmula general (XII) a glicosidación utilizando acetobromo- α -D-glucosa en la presencia de una base tal como carbonato de plata en un disolvente inerte, y sometiendo el compuesto resultante a N-alquilación utilizando un agente alquilante representado por la anterior fórmula general (XIII) en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte según se requiera. Como disolvente inerte utilizado en la reacción de glicosidación, sirven de ejemplo tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción es normalmente entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando según el material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción. Como disolvente utilizado en la reacción de N-alquilación, se pueden citar como ejemplos acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, un disolvente mixto de ellos y similar. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando según el material de partida empleado, el disolvente y la temperatura de reacción.

ES 2 326 158 T3

En el caso de derivados de pirazolona representados por la anterior fórmula general (XII) donde R^3 es grupo halo(alquilo inferior), se puede preparar el correspondiente compuesto representado por la anterior fórmula general (XIV) sometiendo el correspondiente derivado de pirazolona representado por la anterior fórmula general (XII) a glucosidación utilizando acetobromo- α -D-glucosa en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte, y sometiendo el compuesto resultante a N-alquilación empleando un agente alquilante representado por la anterior fórmula general (XIII) en la presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte según se requiera. Como disolvente utilizado en la reacción de glicosidación, sirve de ilustración acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción es normalmente desde temperatura ambiente a temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando según el material de partida empleado, el disolvente y la temperatura de reacción. Como disolvente utilizado en la reacción de N-alquilación se pueden citar como ilustrativos acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, un disolvente mixto de ellos y similares. La temperatura de reacción está habitualmente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción está normalmente entre 1 hora y 1 día, variando según el material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción.

En el compuesto representado por la anterior fórmula general (XII), como materiales de partida están los siguientes tres tautómeros, variando según cambian las condiciones de reacción:



Proceso E

Se puede preparar un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIb) sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIa) a N-alquilación empleando un agente alquilante en el N representado por la anterior fórmula general (XIII) en la presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, y eventualmente una cantidad catalítica de yoduro de sodio en un disolvente inerte. Como disolvente inerte utilizado en la reacción, sirven de ejemplo N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, etanol, un disolvente mixto de ellos y similares. La temperatura de reacción es normalmente desde temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando según el material de partida empleado, el disolvente y la temperatura de reacción.

Los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención obtenidos por los anteriores procesos de producción pueden aislarse y purificarse por medios de separación convencionales tales como recristalización fraccionada, purificación utilizando cromatografía, extracción con disolvente y extracción en fase sólida.

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables de la forma convencional. Entre los ejemplos de tales sales se incluyen sales de adición de ácido con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido adípico, ácido oleico, ácido esteárico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y similares.

Los profármacos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención incluyen sus solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como etanol y agua.

De los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención, existen dos isómeros ópticos, R-isómero y S-isómero, en cada compuesto que tiene un átomo de carbono asimétrico excluyendo la fracción glucopiranosiloxi. En la presente invención, se pueden emplear uno u otro, el R-isómero o el S-isómero, y también se puede emplear una mezcla de ambos isómeros.

Los profármacos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención se convierten en derivados glucopiranosiloxipirazol representados por la anterior fórmula general (II) como sus formas activas *in vivo* y muestran una excelente actividad inhibidora en SGLT2 humano. Por otra parte, dado que el WAY-123783 tiene una actividad inhibidora en SGLT2 humano extremadamente débil, no se puede esperar que ejerza un efecto suficiente como inhibidor de SGLT2 humano. Además, los profármacos representados por la fórmula general (I) de la presente invención tienen absorción oral mejorada y las composiciones farmacéuticas que comprenden el profármaco como ingrediente activo son muy útiles como formulaciones orales. Por tanto, los profármacos de la presente invención son muy útiles como agentes para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia tal como diabetes, complicaciones diabéticas (por ejemplo retinopatía, neuropatía, nefropatía, úlcera, macroangiopatía), obesidad, hiperinsulinemia, trastorno de metabolismo de glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos, ateroesclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia, gota o similares.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar adecuadamente en combinación con al menos un miembro seleccionado de fármacos distintos a inhibidores de SGLT2. Entre los ejemplos de fármacos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención se incluyen un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina cinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptinasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinosita, inhibidor de glicógeno sintasa quinasa-3, péptido 1 tipo glucagon, análogo de péptido-1 tipo glucagon, agonista de péptido-1 tipo glucagon, amilina, 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 de receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista de canal de sodio, un inhibidor de factor NF-κB de transcripción, un inhibidor de lípido peroxidasa, un inhibidor de dipeptidasa de ácido unido en α -N-acetilado, factor de crecimiento I tipo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un análogo a 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-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexido, Y-128, un inhibidor de hidroximetil-glutarilo coenzima A, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenoreceptor- β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona tiroides, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transferencia de triglicérido microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoíl transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un potenciador de receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido

5 biliar, un inhibidor de cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteína de transferencia de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima de conversión 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 centralmente, un agonista de adrenoceptor- α_2 , un agente antiplaquetas, un inhibidor de síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario.

10 En el caso de usos del compuesto de la presente invención en combinación con uno o más fármacos de los anteriores, la presente invención incluye formas de dosificación de administración simultánea como una preparación sola o preparaciones separadas por vías de administración iguales o diferentes, y administración a diferentes intervalos de dosificación como preparaciones separadas por vías de administración iguales o diferentes. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y una o más fármacos de los anteriores incluye tanto formas de dosificación como preparación individual como preparaciones separadas para combinación como se ha mencionado antes.

15 20 Los compuestos de la presente invención pueden conseguir efectos más ventajosos que los efectos adicionados en la prevención o tratamiento de las anteriores enfermedades cuando se utilizan adecuadamente en combinación con los fármacos anteriores. Además, la dosis de administración puede reducirse en comparación con la administración de uno u otro fármaco por separado, o se pueden evitar o reducir los efectos adversos de fármacos coadministrados distintos a inhibidores de SGLT2.

25 En lo siguiente se dan ejemplos de compuestos específicos como los fármacos anteriores utilizados en combinación y enfermedades de las preferiblemente tratadas. Sin embargo, la presente invención no queda limitada a ellos, incluyendo los compuestos específicos también, por ejemplo, los compuestos libres, así como sus sales y otras sales farmacéuticamente aceptables.

30 Como ejemplos de potenciadores de la sensibilidad de insulina se pueden citar agonistas de receptor- γ activado por proliferador de perixisoma tales como troglitazona, hidrocloruro de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, dar-
glitazona sodio, GI-262570, isaglitazona, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, cigitazona, englitazona sodio y NIP-221, agonistas de receptor- α activado por proliferador de peroxisoma tales como GW-9578 y BM-170744, agonistas de receptor- α/γ tales como GW-409544, KRP297, N,N-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 y DRF-MDX8, agonistas de receptor retinoide X tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 y bexaroteno, y otros potenciadores de la sensibilidad de 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-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020 y GW-501516. Los potenciadores de sensibilidad de insulina se utilizan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, trastorno del metabolismo de glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos o aterosclerosis, y más preferiblemente para diabetes, hiperinsulinemia o trastorno de metabolismo de glucosa debido a la mejora de la perturbación de transducción de señal de insulina en 40 tejidos periféricos y potenciación de la absorción de glucosa en los tejidos desde la sangre, lo que conduce a rebajar el nivel de glucosa en sangre.

45 Como inhibidores de la absorción de glucosa se pueden citar como ejemplos los inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglitato, MDL-25,637, camiglibosa y MDL-73.975, e inhibidores de α -amilasa tales como AZM-127. Los inhibidores de absorción de glucosa se utilizan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulemia o trastorno del metabolismo de glucosa, y más preferiblemente para diabetes o trastorno de metabolismo de glucosa debido a la inhibición de la digestión gastrointestinal enzimática de hidratos de carbono contenidos en los alimentos, e inhibición o retraso de la absorción de glucosa en el organismo.

50 55 Como biguanidas sirven como ilustración fenformina, hidrocloruro de buformina, hidrocloruro de metformina o similares. Las biguanidas se utilizan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas, hiperinsulemia o trastorno de metabolismo de glucosa, y más preferiblemente para diabetes, hiperinsulemia o trastorno de metabolismo de glucosa debido a la reducción de nivel de glucosa en sangre por efectos inhibidores sobre la gluconeogenesis hepática, efectos acelerantes sobre glicolisis anaerobia en tejidos o efectos mejoradores de la resistencia de insulina en tejidos periféricos.

60 Como potenciadores de la secreción de insulina sirven de ilustración tolbutamida, cloro-propamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metil-urea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina sodio, glipinamida, fenbutamida, toliclamida, glimepirida, nateglinida, hidrato de mitiglinida calcio, repaglinida o similares. Los potenciadores de secreción de insulina se utilizan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas o trastorno de metabolismo de glucosa, y más preferiblemente para diabetes o trastorno de metabolismo de glucosa, debido a rebajar el nivel de glucosa en sangre por acción sobre las células β pancreáticas y potenciación de la secreción de insulina.

65 Como preparaciones de insulina, sirven de ejemplo insulina humana, análogos de insulina humana, insulina sacada de un animal o similar. Las preparaciones de insulina se utilizan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas o trastorno de metabolismo de glucosa y más preferiblemente para diabetes o trastorno de metabolismo de glucosa.

Como antagonistas de receptores de glucagon, sirven de ejemplo BAY-27-9955, NNC-92-1687 o similares, como estimulantes de receptor de insulina cinasa, los ejemplos son TER-17411 L-783281, KRX-613 o similares; son ilustraciones los inhibidores de astripeptidilo peptidasa II, UCL 1397 o similares; como inhibidores de dipeptidilo peptidasa IV, sirven de ilustración NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 o similares; como inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B sirven de ilustración PTP-112, OC-86839, PNU-177496 o similares; como inhibidores de glucogéno fosforilasa sirven de ejemplo NN-4201, CP-368296 o similares; como inhibidores de fructosa-bisfosfatasa, es ejemplo R-132917 o similares; como inhibidores de piruvato deshidrogenasa, son ilustraciones AZD-7545 o similares; como inhibidores de gluconeogénesis hepática sirven de ilustración FR-225659 o similares; como análogos de péptido-1 tipo glucagon son ilustrativos exendina-4, CJC-1131 o similares; como agonistas de péptido 1 tipo glucagon son ilustrativos AZM-134, LY-315902 o similares; y como amilina, análogos de amilina o agonistas de amilina, son ilustrativos acetato de pramlintida o similares. Estos fármacos, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, D-quiroinosita, inhibidores de glicógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagon se utilizan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas, hiperinsulolemia o trastorno de metabolismo de glucosa y, más preferiblemente, para diabetes o trastorno de metabolismo de glucosa.

Como inhibidores de aldosa reductasa, sirven de ilustración gamolenato de ascorbilo, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-AR18, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sobinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, metosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat o similares. Los inhibidores de aldosa reductasa se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas debido a la inhibición de aldosa reductasa y reducción de la acumulación intracelular excesiva de sorbita en el tramo de polialcohol acelatado que están en el estado hiperglucémico continuo en los tejidos en complicaciones diabéticas.

Como inhibidores de la formación de producto final de glicación avanzada, son ilustrativos piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, hidrocloruro de pimagedina o similares. Los inhibidores de formación de productos finales de glicación avanzada se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas debido a la inhibición de la formación de productos finales de glicación avanzada que es acelerada en el estado hiperglucémico continuo en diabetes y reducción de daño celular.

Como inhibidores de proteína cinasa C, sirven de ilustración LY-333531, midostaurina o similares. Los inhibidores de proteína cinasa C son utilizados preferiblemente para complicaciones diabéticas debido a la inhibición de actividad de proteína cinasa C que se acelera en estado hiperglucémico continuo en diabetes.

Como antagonistas de receptor de ácido γ -aminobutírico, son ilustrativos el topimarato y similares; como antagonistas del canal de sodio, son ilustrativos el hidrocloruro de mexiletina, oxcarbazepina o similares; como inhibidores de factor NF- κ B de transcripción el dextropolotam o similares son ilustrativos; como inhibidores de lípido peroxidasa, son ilustrativos mesilato de trilazad o similares; como inhibidores de dipetidasa de ácido unido en α -N-acetilado, sirven de ilustración GPI-5693 o similares; y como derivados de carnitina son ilustrativos carnitina, hidrocloruro de levacecarnitina, cloruro de levocarnitina, levocarnitina, ST-261 o similares. Estos fármacos, factor-I de crecimiento tipo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, análogos de factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoina, EGB-761, bimoclomol, sulodexido e Y-128 se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas.

Como inhibidores de hidroximetilglutarilo coenzima A reductasa son ilustrativos cerivastatina sodio, pravastatina sodio, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sodio, hidrato de atorvastatina calcio, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatina calcio, rosuvastatina calcio, colestolona, dalvastatina, acitemato, mevastatina, crilvastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089, bervastatina, o similares. Los inhibidores de hidroximetilglutarilo coenzima A reductasa se utilizan preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos o ateroesclerosis y más preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia o ateroesclerosis debido a rebajar el nivel de colesterol en sangre por inhibición de hidroximetilglutarilo coenzima A reductasa.

Como derivados de ácido fíbrico sirven de ejemplo bezafibrato, beclorbrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato de aluminio, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, AHL-157 o similares. Los derivados de ácido fíbrico se utilizan preferiblemente para hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos o ateroesclerosis, y más preferiblemente para hiperlipidemia, hipertrigliceridemia o ateroesclerosis debido a la activación de lipoproteína lipasa hepática y potenciación de la oxidación de ácido graso que conduce a rebajar el nivel de triglicéridos en sangre.

Como agonistas de adrenoreceptor- β_3 sirven como ilustración 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-26830 A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 o similares. Los agonistas de adrenoreceptor- β_3 se utilizan preferiblemente para obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertri-gliceridemia o trastorno de metabolismo de lípidos, y más preferiblemente para obesidad o hiperinsulinemia debido a la estimulación de adrenoreceptor- β_3 en tejido adiposo y potenciación de la oxidación de ácido graso, que conduce a la inducción de gasto de energía.

ES 2 326 158 T3

- Como inhibidores de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se pueden citar como ejemplos 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, YIC-C8-434, avasimiba, CI-976, RP-64477, F-1394, eldacimiba, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibida, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, 5 HL-004, eflucimiba o similares. Los inhibidores de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se utilizan preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno de metabolismo de lípidos, y más preferiblemente para hiperlipidemia o hipercolesterolemia debido a la reducción del nivel de colesterol por inhibición de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa.
- 10 Como agonistas de receptor de hormona de tiroides, sirven de ilustración liotironina sodio, levotiroxina sodio, KB-2611 o similares; como inhibidores de absorción de colesterol, son ilustrativos ezetimiba, SCH-48461 o similares; como inhibidores de lipasa, los ilustrativos son orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 o similares; como inhibidores de carnitina palmitoiltransferasa, son ilustrativos etomoxir o similares; como inhibidores de escualeno sintasa, se pueden citar como ejemplo SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-15 27856 o similares; como derivados de ácido nicotínico, son ilustrativos ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, nictiritol, acipimox, nicorandil o similares; como secuestrantes de ácido biliar, son ilustrativos colestiramina, colestilan, hidrocloruro de colesevelam, GT-102-279 o similares; como inhibidores de cotransportador de ácido biliar/sodio, son ilustrativos 264W94, S-8921, SD-5613 o similares; y como inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol se pueden dar como ejemplos PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 o similares. Estos fármacos, probcol, 20 inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos, inhibidores de lipoxigenasa y potenciadores de receptores de lipoproteínas de baja densidad se utilizan preferiblemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno de metabolismo de lípidos.
- 25 Como supresores del apetito se pueden citar como ejemplos inhibidores de reabsorción de monoaminas, inhibidores de reabsorción de serotonina, estimulantes de liberación de serotonina, agonistas de serotonina (especialmente agonistas de 5HT_{2C}) inhibidores de reabsorción de noradrenalina, estimulantes de liberación de noradrenalina, agonistas de adrenoreceptor- α_1 , agonistas de adrenoreceptor β_2 , agonistas de dopamina, antagonistas de receptor cannabinoides, antagonistas de receptor de ácido γ -aminobutírico, antagonistas de histamina-H₃, L-histidina, leptina, análogos de leptina, agonistas de receptor de leptina, agonistas de receptor de melanocortina (especialmente, agonistas de MC3-R, agonistas de MC4-R) hormona estimulante de α -melanocito, transcripción regulada de cocaína y anfetamina, proteína de 30 caoba, agonistas de enteroestatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, bombesina, agonistas de colecistoquinina (especialmente agonistas de CCK-A) hormona de liberación de corticotropina, análogos de hormona de liberación de corticotropina, agonistas de hormona de liberación de corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de somatoestatina, agonistas de receptor de somatoestatina, péptido de activación de adenilato ciclase de pituitaria, 35 factor neurotrófico derivado de cerebro, factor neurotrófico ciliar, hormona de liberación de tirotropina, neurotensina, salvagina, antagonistas de neuropéptido Y, antagonistas de péptido opioide, antagonistas de galanina, antagonistas de hormona de concentración de melanina, inhibidores de proteína relacionada con agoutí y antagonistas de receptor de orexina. Específicamente, como inhibidores de reabsorción de monoamina sirven de ejemplo mazoindol o similares; como inhibidores de reabsorción de serotonina, son ilustrativos el hidrocloruro de dextrofluoramina, fenfluamina, hidrocloruro de sibutramina, maleato de fluvoxamina, hidrocloruro de sertralina o similares; como agonistas de serotonina son ilustrativos inotriptan, (+)-norfenfluoramina o similares; como inhibidores de reabsorción de noradrenalina, son ilustrativos bupropión, GW-320659 o similares; como estimulantes de liberación de noradrenalina son ilustrativos 40 rolipram, YM-992 o similares; como agonistas de adrenoceptor- β_2 , son ilustrativos anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzofetamina, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropion, fenilpropanolamina, clobenzorex o similares; como agonistas de dopamina sirven de ilustración ER-230, doprexina, mesilato de bromocriptina o similares; como antagonistas de receptor cannabinoides, son ilustrativos rimonabant o similares; como antagonistas de receptor de ácido γ -aminobutírico sirven de ejemplo topiramato o similares; como antagonistas de histamina-H₃, sirven de ilustración GT-2394 o similares; como leptina, análogos de leptina o agonistas de receptor de leptina sirven como 45 ilustración LY-355101 o similares; como agonistas de colecistoquinina (especialmente agonistas de CCK-A), sirven como ilustración SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GL-248573, GW-7178, GL-181771, GW-7854, A-71378 o similares; y como antagonistas de neuropéptido Y son ilustrativos SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 o similares. Los supresores del apetito se utilizan preferiblemente para diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, trastorno de metabolismo de glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, aterosclerosis, 50 hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia o gota, y más preferiblemente para obesidad a causa de la estimulación o inhibición de actividades de monoaminas intracerebrales o péptidos bioactivos en el sistema regulador central del apetito y supresión del apetito, lo que conduce a reducción de la entrada de energía.
- 55 Como inhibidores de enzima de conversión de angiotensina pueden servir de ilustración captopril, maleato de enalapril, alacepril, hidrocloruro de delapril, ramipril, lisinopril, hidrocloruro de imidapril, hidrocloruro de benazepril, monohidrato de ceronapril, cilazapril, fosinopril sodio, perindopril erbumina, moxeltilpril calcio, hidrocloruro de quinapril, hidrocloruro de espirapril, hidrocloruro de termolapril, trandolapril, zofenopril calcio, hidrocloruro de moxipril, rentiapril o similares. Los inhibidores de enzima de conversión de angiotensina se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.
- 60 Como inhibidores de endopeptidasa neutros sirven de ilustración omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril o similares. Los inhibidores de endopeptidasa neutros se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.
- 65

Como antagonistas de receptor de angiotensina II son ilustrativos candesartan cilexetil, candesartan cilexetil/hiproclorotiazida, losartan potasio, mesilato de eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 o similares. Los antagonistas de receptor de angiotensina II se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

5 Como inhibidores de enzima de conversión de endotelina pueden citarse como ilustrativos CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 o similares; como antagonistas de receptor de endotelina, son ilustrativos L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentan sodio, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, tezosentan sodio, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031 A, ATZ-193, RO-61-1790, ABT-10 546, enlasentan, BMS-207940 o similares. Estos fármacos se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas o hipertensión, y más preferiblemente para hipertensión.

15 Como agentes diuréticos son ilustrativos clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilhidroclorotiazida, penflutizida, metilclotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrano, canrenoato de potasio, espironolactona, triamtereno, aminofilina, hidrocloruro de cicletanina, LLU- α , PNU-80873 A, isosorbida, D-manita, D-sorbita, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, hidrocloruro de conivaptan o similares. Los fármacos diuréticos se utilizan preferiblemente para complicaciones diabéticas, hipertensión, fallo cardiaco congestivo o edema, y más preferiblemente para hipertensión, fallo cardiaco congestivo o edema debido 20 a la reducción de la presión sanguínea o mejora del edema por incremento de la excreción urinaria.

25 Como antagonistas de calcio son ilustrativos aranidipina, hidrocloruro de efonidipina, hidrocloruro de nicardipina, hidrocloruro de barnidipina, hidrocloruro de benidipina, hidrocloruro de manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, besilato de amlodipina, pranidipina, hidrocloruro de lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, hidrocloruro de vatanidipina, lemildipina, hidrocloruro de diltiazem, maleato de clentiazem, hidrocloruro de verapamil, S-verapamil, hidrocloruro de fasudil, hidrocloruro de bepridil, hidrocloruro de gallopamil o similares; como agentes antihipertensivos vasodilatadores se pueden citar como ejemplos indapamida, hidrocloruro de todralazina, hidrocloruro de hidralazina, cadratalazina, budralazina o similares; como agentes bloqueantes del simpático se pueden citar como ilustrativos hidrocloruro de amosulalol, hidrocloruro de terazosina, hidrocloruro de 30 bunazosina, hidrocloruro de prazosina, mesilato de doxazosina, hidrocloruro de propranolol, atenolol, tartrato de metoprolol, caverdilol, nifradilol, hidrocloruro de celiprolol, nebivolol, hidrocloruro de betaxolol, pindolol, hidrocloruro de tertatolol, hidrocloruro de bevantolol, maleato de timolol, hidrocloruro de carteolol, hemifumarato de bisprolol, malonato de bopindolol, nifradilol, sulfato de penbutolol, hidrocloruro de acebutolol, hidrocloruro de tilisolol, nadolol, urapidil, indoramina o similares; como agentes antihipertensivos de acción central sirven de ilustración reserpina 35 o similares; y como agonistas de adrenoceptor- α_2 , son ilustrativos hidrocloruro de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, hidrocloruro de guanfacina, moxonidina, lofexidina, hidrocloruro de talipexol o similares. Estos fármacos se usan preferiblemente para hipertensión.

40 Como agentes antiplaquetas, son ilustrativos el hidrocloruro de ticlopidina, dipiridamol, ciclostazol, icosapentato de etilo, hidrocloruro de sarpogrelato, dihidrocloruro de dilazep, trapidil, beraprost sodio, aspirina o similar. Los agentes antiplaquetas se utilizan preferiblemente para ateroesclerosis o fallo cardiaco congestivo.

45 Como inhibidores de síntesis de ácido úrico son ilustrativos oxipurinol o similares; como agentes uricosúricos son ilustrativos benzobromarona, probenecid o similares; y como alcanizantes urinarios se pueden citar como ilustración hidrógeno carbonato de sodio, citrato de potasio, citrato de sodio o similares. Estos fármacos se utilizan preferiblemente para hiperuricemia o gota.

50 En el caso de utilización en combinación con otros fármacos distintos a inhibidores de SGL2, por ejemplo para usarlos en diabetes, es preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina cinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinosita, un inhibidor de glicógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagon, un análogo de péptido-1 tipo glucagon, un agonista de péptido 1 tipo glucagon, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito; y más preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina cinasa, un inhibidor de insulina tripeptidilo 55 peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinosita, un inhibidor de glicógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagon, un análogo de péptido-1 tipo glucagon, un agonista de péptido-1 tipo glucagon, amilina, un análogo de amilina, y un agonista de amilina; y la más preferible es la combinación con al menos un miembro del 60 grupo que consiste en un potenciador de sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de secreción de insulina y una preparación de insulina. De manera similar, en el uso de complicaciones diabéticas, es preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de secreción de insulina, 65

una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina cinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quirinosita, inhibidores de glicógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagon, un análogo de péptido-1 tipo glucagon, un agonista de péptido-1 tipo glucagon, amilina, análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de formación de producto final de glicación avanzada, un inhibidor de proteína cinasa C, un antagonista de ácido γ -aminobutírico, un antagonista de canal de sodio, un inhibidor de factor NF- κ B de transcripción, un inhibidor de lípido peroxidasa, un inhibidor de ácido N-acetiladounido en α dipeptidasa, un inhibidor de lípido peroxidasa, un inhibidor de ácido N-acetilado unido en α dipeptidasa, factor de crecimiento I tipo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, 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-metilhidantoina, EGB-761, bimoclomol, sulodexido, Y-128, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima de conversión de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina y un agente diurético; y es más preferible la combinación con al menos un miembro del grupo consistente en un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro y un antagonista de receptor de angiotensina II. Además, en el uso para obesidad, es preferible la combinación con al menos un miembro del grupo consistente en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina cinasa, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quirinosita, un inhibidor de glicógeno sintasa cinasa-3, péptido-1 tipo glucagon, análogo de péptido-1 tipo glucagon, agonista de péptido-1 tipo glucagon, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista de adrenoceptor- β_3 y un supresor del apetito; y es más preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en agonista de adrenoceptor- β_3 y un supresor del apetito.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en la práctica en un tratamiento, se utilizan varias formas de dosificación dependiendo de su uso. Como ejemplos de las formas de dosificación se pueden citar como ejemplos polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes en polvo, tabletas, cápsulas, inyecciones, soluciones, pomadas, supositorios, cataplasmas y similares, que se administran oral o parenteralmente.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando, o diluyendo y disolviendo un aditivo farmacéutico apropiado tal como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes tampón, agentes isotónicos, antisépticos, agentes humectantes, emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, auxiliares de disolución y similares, y formulando la mezcla de acuerdo con la práctica convencional. En el caso de utilizar el compuesto de la presente invención en combinación con los fármacos distintos a inhibidores de SGLT2, se pueden preparar por formulación de cada ingrediente activo juntos o por separado.

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) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo depende de la edad, sexo, peso corporal y grado de los síntomas y tratamiento de cada paciente, y está aproximadamente dentro del intervalo de 0,1 a 1.000 mg por día por adulto humano en el caso de administración oral y aproximadamente dentro del intervalo de 0,01 a 300 mg por día por adulto humano en el caso de administración parenteral y la dosis diaria puede ser dividida en una o varias dosis por día y administrarse adecuadamente. También, en el caso de la utilización del compuesto de la presente invención en combinación con otros fármacos distintos a los inhibidores de SGLT2, la dosificación del compuesto de la presente invención se puede reducir apropiadamente dependiendo en cada caso de la dosificación de los fármacos distintos a los inhibidores de SGLT2.

La presente invención queda ilustrada con más detalle con los siguientes Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos de ensayo. Sin embargo, la presente invención no queda limitada a ellos.

Ejemplo de referencia 1

1,2-Dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona

A una solución de alcohol 4-isopropoxibencílico (0,34 g) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadieron trietilamina (0,28 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble resultante se separó por filtración. La solución de metanosulfonato de 4-isopropoxibencílico en tetrahidrofurano obtenida se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 81 mg) y acetoacetato de metilo (0,20 ml) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno (5 ml). Se añadió hidrazina anhídrica (0,19 ml) a la solución y la mezcla se agitó a 80° durante toda la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (95 mg).

ES 2 326 158 T3

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,99 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,40-4,60 (1H, m), 6,65-6,80 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m)

5 Ejemplo de referencia 2

1,2-Dihidro-5-metil-4-[(4-propilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

10 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 de referencia utilizando alcohol 4-propilbencílico en lugar de alcohol 4-isopropoxibencílico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,75-0,95 (3H, m), 1,45-1,65 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,40-2,55 (2H, m), 3,32 (2H, s), 6,95-7,10 (4H, m)

15 Ejemplo de referencia 3

1,2-Dihidro-4-[(4-isobutilfenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona

20 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1 empleando alcohol 4-isobutilbencílico en lugar de alcohol 4-isopropoxibencílico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,83 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,70-1,85 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,30-2,45 (2H, m), 3,50 (2H, s), 6,90-7,10 (4H, m)

25 Ejemplo de referencia 4

1,2-Dihidro-5-metil-4-[(4-propoxifenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1 utilizando alcohol 4-propoxibencílico en lugar de alcohol 4-isopropoxibencílico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 1,98 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,75-3,90 (2H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m)

Ejemplo de referencia 5

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

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1 utilizando alcohol 4-etoxbencílico en lugar de alcohol 4-isopropoxibencílico.

45 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,20-1,35 (3H, m), 1,98 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,85-4,05 (2H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m)

50 Ejemplo de referencia 6

1,2-Dihidro-4-[(4-trifluorometilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

55 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1 utilizando alcohol 4-trifluorometilbencílico en lugar de alcohol 4-isopropoxibencílico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2,02 (3H, s), 3,64 (2H, s), 7,30-7,45 (2H, m), 7,55-7,70 (2H, m)

60 Ejemplo de referencia 7

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

65 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1 utilizando alcohol 4-terc-butilbencílico en lugar de alcohol 4-isopropoxibencílico.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,24 (9H, s), 2,01 (3H, s), 3,49 (2H, s), 7,00-7,15 (2H, m), 7,15-7,30 (2H, m)

ES 2 326 158 T3

Ejemplo de referencia 8

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

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1 empleando alcohol 4-butoxibencílico en lugar de alcohol 4-isopropoxibencílico.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,30-1,50 (2H, m), 1,55-1,75 (2H, m), 1,98 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,80-3,95 (2H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m)

Ejemplo de referencia 9

1,2-Dihidro-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3H-pirazol-3-ona

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1 empleando alcohol 4-(metiltio)bencílico en lugar de alcohol 4-isopropoxibencílico.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,99 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,50 (2H, s), 7,05-7,20 (4H, m)

Ejemplo de referencia 10

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

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1 empleando alcohol 4-(metiltio)bencílico en lugar de alcohol 4-isopropoxibencílico y empleando 3-oxopentanoato de metilo en lugar de acetoacetato de metilo.

30 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,39 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,42 (3H, s), 3,51 (2H, s), 7,05-7,20 (4H, m)

Ejemplo de referencia 11

1,2-Dihidro-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona

35 A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 40 mg) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) se añadieron acetoacetato de metilo (0,11 ml), cloruro de 4-isopropilbencílico (0,17 g) y una cantidad catalítica de yoduro de sodio, y la mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogeno 40 carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (1 ml). Se añadió hidrazina anhidra (0,094 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche. El disolvente 45 se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar 1,2-dihidro-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (0,12 g).

45 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,01 (3H, s), 2,70-2,90 (1H, m), 3,49 (2H, s), 6,95-7,20 (4H, m)

Ejemplo de referencia 12

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

50 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 11 empleando cloruro de 4-ethylbencílico en lugar de cloruro de 4-isopropilbencílico.

55 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,00 (3H, s), 2,45-2,60 (2H, m), 3,49 (2H, s), 7,00-7,15 (4H, m)

Ejemplo de referencia 13

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

60 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 11 empleando bromuro de 4-metilbencílico en lugar de cloruro de 4-isopropilbencílico.

65 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,98 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,48 (2H, s), 6,95-7,10 (4H, m)

ES 2 326 158 T3

Ejemplo de referencia 14

4-Bencil-1,2-dihidro-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona

5 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 11 empleando trifluoroacetato de etilo en lugar de acetoacetato de metilo y bromuro de bencilo en lugar de cloruro de 4-isopropilbencilo.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3,73 (2H, s), 7,05-7,35 (5H, m), 12,50-13,10 (1H, anchas)

Ejemplo de referencia 15

1,2-Dihidro-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona

15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11 de referencia utilizando bromuro de 4-metoxibencilo en lugar de cloruro de 4-isopropilbencilo.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,99 (3H, s), 3,47 (2H, s), 3,69 (3H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 8,70-11,70 (2H, ancha)

Ejemplo de referencia 16

4-Bencil-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona

25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11 de referencia utilizando bromuro de bencilo en lugar de cloruro de 4-isopropilbencilo.

30 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2,00 (3H, s), 3,54 (2H, s), 7,05-7,30 (5H, s)

Ejemplo de referencia 17

4-[(4-Isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopirano-siloxi)-1H-pirazol

35 A una suspensión de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (46 mg), acetobromo-α-D-glucosa (99 mg) y tamices moleculares 4A en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió carbonato de plata (66 mg) y la mezcla se agitó, protegida de la luz, a 65°C, durante toda la noche. Se purificó la mezcla de reacción por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropílico (eluyente: tetrahidrofurano). Se volvió a purificar por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (disolvente de revelado: acetato de etilo/hexano = 2/1) lo que condujo a 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (42 mg).

40 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,25-1,35 (6H,m), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03(3H, s), 2,05 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,45-3,65 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 413 (1H, dd, J = 2,3, 12,14 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 4,40-4,45 (1H, m), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m)

Ejemplo de referencia 18

5-Metil-4-[(4-propilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

45 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 17 utilizando 1,2-dihidro-5-metil-4-[(4-propilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,10 (3H, s) 2,45-2,55 (2H, m), 3,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 3,9, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 7,00-7,20 (4H, m)

Ejemplo de referencia 19

4-[(4-Isobutilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

55 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 17 utilizando 1,2-dihidro-4-[(4-isobutilfenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

ES 2 326 158 T3

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,70-1,85 (1H, m), 1,87 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,40(2H, d, J = 7,2 Hz), 3,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,95-7,10 (4H, m)

5

Ejemplo de referencia 20

10 5-Metil-4-[(4-propoxifenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 17 utilizando 1,2-dihidro-5-metil-4-[(4-propoxifenil)metil]-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,70-1,85 (2H, m), 1,89 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,53 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,59 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,80-3,95 (3H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m)

25 Ejemplo de referencia 21

25 4-[(4-Etoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 17 de referencia utilizando 4-[(4-etoxifenil)metil-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

35 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,89 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,53 (1, d, J = 15,8 Hz), 3,59 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 3,98 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4), 5,15-5,30 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m)

35 Ejemplo de referencia 22

5 5-Metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-trifluorometilfenil)-metil]-1H-pirazol

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 17 utilizando 1,2-dihidro-5-metil-4-[(4-trifluoro-metilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

45 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,85 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,14 (3H, s), 3,65 (1H, d, J = 1,9 Hz), 3,71 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,4, 12, 4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15-5,40 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m)

Ejemplo de referencia 23

50 4-[(4-terc-Butilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

55 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 17 utilizando 4-[(4-terc-butilfenil)metil-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

55 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,27 (9H, s), 1,84 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,14 (3H, s), 3,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,64 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15-5,30 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,20-7,30 (2H, m)

60 Ejemplo de referencia 24

60 4-[(4-Butoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,3,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

65 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 17 de referencia utilizando 4-[(4-butoxifenil)metil-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

ES 2 326 158 T3

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40-1,55 (2H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,52 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,59 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15-5,30 (3H, m), 5,50-5,60 (2H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m)

5

Ejemplo de referencia 25

10 *5-Metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol*

15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 17 de referencia utilizando 1,2-dihidro-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,50-3,65 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,4, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,1, 12,4 Hz), 5,15-5,30 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 8,65-8,85 (1H, anchas)

25 Ejemplo de referencia 26

20 *5-Etil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol*

25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 17 de referencia utilizando 5-etil-1,2-dihidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,45-2,55 (2H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,10-7,20 (1H, ancha), 8,80-9,20 (1H, anchas)

35 Ejemplo de referencia 27

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

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 17 de referencia utilizando 1,2-dihidro-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

45 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,85 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,75-2,90 (1H, m), 3,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m), 8,70-9,30 (1H, anchas)

50 Ejemplo de referencia 28

50 *4-[(4-Metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol*

55 A una solución de 1,2-dihidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona (2,0 g) en acetonitrilo (100 ml) se añadieron acetobromo- α -D-glucosa (3,1 g) y carbonato de potasio (1,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/1) para dar 4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,3,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluoro-metil-1H-pirazol (2,0 g).

60 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,91 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,73 (2H, s), 3,75-3,90 (1H, m), 4,15-4,35 (2H, m), 5,15-5,65 (4H, m), 7,00-7,20 (4H, m)

65 Ejemplo de referencia 29

65 *4-Bencil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol*

70 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 28 utilizando 4-bencil-1,2-dihidro-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona.

ES 2 326 158 T3

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,89 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,08 (3H, s), 3,70-3,90 (3H, m), 4,15-4,30 (2H, m), 5,10-5,50 (4H, m), 7,10-7,30 (5H, m)

5 Ejemplo de referencia 30

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

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 28 utilizando 1,2-dihidro-4[(4-metoxifenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,93 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,09 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,75-3,90 (1H, m), 4,15-4,35 (2H, m), 5,10-5,45 (4H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

15

Ejemplo de referencia 31

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

20

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 17 utilizando 1,2-dihidro-4[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

25

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,89 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,45-3,65 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 2,2, 12,4 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

30

Ejemplo de referencia 32

4-Bencil-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiransiloxi)-1H-pirazol

35

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 17 utilizando 4-bencil-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona.

40

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,11 (3H, s), 3,59 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,66 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 4,0, 12,4), 5,15-5,30 (3H, m), 5,50-5,65 (1H, m), 7,05-7,30 (5H, m), 8,75-9,55 (1H, anchas)

Ejemplo de referencia 33

45

4-[(4-Metoxifenil)metil]-1,5-dimetil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopirano-siloxi)pirazol

50

Se agitó a 75°C durante toda la noche una suspensión de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (18 mg), carbonato de potasio (14 mg) y yodometano (4,7 mg) en acetonitrilo (2 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de celite®, y se eliminó el disolvente de filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (disolvente de revelado: benceno/acetona = 2/1) para dar 4-[(4-metoxifenil)metil]-1,5-dimetil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)pirazol (4 mg).

55

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,90 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,07 (3H, s), 3,45-3,60 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,4, 12,4 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 4,1, 12,4 Hz), 5,15-5,30 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

Ejemplo de referencia 34

60

1-Metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometilpirazol

65

Se agitó a 75°C durante toda la noche una suspensión de 4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol (30 mg), carbonato de potasio (8,0 mg) y yodometano (8,2 mg) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celite®, y el disolvente se separó del filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (disolvente de revelado: diclorometano/acetato de etilo = 5/1) para dar 1-Metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometilpirazol (13 mg).

ES 2 326 158 T3

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,89 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,65-3,95 (6H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 4,3, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,65 (1H, m), 7,00-7,20 (4H, m)

5 Ejemplo de referencia 35

55 *1-Etil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometilpirazol*

60 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 34 utilizando yodoetano en lugar de yodometano.

65 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,90 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 4,05-4,20 (3H, m), 4,27 (1H, dd, J = 4,5, 12,4 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m)

70 Ejemplo de referencia 36

75 *4-[(4-Metiltiofenil)metil]-1-propil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometilpirazol*

80 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 34 utilizando 1-yodopropano en lugar de yodometano.

85 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,75-1,90 (2H, m), 1,89 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 4,12 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 4,5, 12,4 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m)

90 Ejemplo de referencia 37

95 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol*

100 A una solución de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (61 mg) en etanol (3 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l (0,53 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó por extracción de la fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (39 mg).

105 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,26 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,05 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,75-3,90 (1H, m), 4,45-4,60 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

110 Ejemplo de referencia 38

115 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-propilfenil)-metil]-1H-pirazol*

120 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 5-metil-4-[(4-propilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

125 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,45-2,60 (2H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,00-5,10 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m)

130 Ejemplo 39

135 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-isobutilfenil)metil]-5-metil-1H-pirazol*

140 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-isobutilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

145 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,70-1,90 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,41 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,90 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,95-7,15 (4H, m)

Ejemplo de referencia 40

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-propoxifenil)-metil]-1H-pirazol

5 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 5-metil-4-[(4-propoxifenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,65-1,80 (2H, m), 2,05 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,80-3,90 (3H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

Ejemplo de referencia 41

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

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-etoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

20 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,05 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,00-5,10 (1H m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

Ejemplo de referencia 42

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-trifluorometilfenil)metil]-1H-pirazol

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-trifluorometilfenil)metil]-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

35 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,08 (3H, s), 3,20-3,40 (4H, m), 3,67 (1H, dd, J = 5,0, 11,9 Hz), 3,75-3,90 (3H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,30-7,45 (2H, m), 7,45-7,60 (2H, m)

Ejemplo de referencia 43

4-[(4-terc-Butilfenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol

40 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-terc-butilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

45 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,28 (9H, s), 2,06 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,20-7,30 (2H, m)

Ejemplo de referencia 44

4-[(4-terc-Butoxifenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol

50 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-butoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

55 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 140-155 (2H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 2,05 (3H, s), 3,30-3,45 (4H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

60

Ejemplo de referencia 45

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

65 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

ES 2 326 158 T3

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,06 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,20-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,80-3,90 (15,00-5,10 (1H, m), 7,05-7,20 (4H, m)

5 Ejemplo de referencia 46

5-Etil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metiltiofenil)metil-1H-pirazol

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 5-¹⁰ etil-4-[(4-metiltiofenil)metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,42 (3H, s), 2,47 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-¹⁵ 3,80 (3H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,10-7,20 (4H, m)

Ejemplo de referencia 47

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-1H-pirazol

²⁰ El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glocopiranosiloxi-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1H-pirazol.

²⁵ RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,20 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,05 (3H, s), 2,75-2,90 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,90 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m)

Ejemplo de referencia 48

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

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,42 (3H, s), 3,25-3,50 (4H, m), 3,69 (1H, dd, J = 4,9, 12,0 Hz), 3,75-3,90 (3H, m), 4,90-5,10 (1H, m), 7,10-7,20 (4H, m)

Ejemplo de referencia 49

4-Bencil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-bencil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-)-5-trifluorometil-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 3,25-3,45 (4H, m), 3,67 (1H, dd, J = 5,3, 12,0 Hz), 3,80-3,95 (3H, m), 4,97 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,05-7,25 (5H, m)

Ejemplo de referencia 50

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

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-metoxifenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 3,25-3,45 (4H, m), 3,67 (1H, d, J = 5,4, 12,1 Hz), 3,73 (3H, s), 3,75-3,90 (3H, m), 4,90-⁶⁰ 5,00, (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

ES 2 326 158 T3

Ejemplo de referencia 51

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

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.
- 10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,04 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

Ejemplo de referencia 52

4-Bencil-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol

- 15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-bencil-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.
- 20 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,05 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,05-7,25 (5H, m)

Ejemplo de referencia 53

3- β -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-1,5-dimetilpirazol

- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-metoxifenil)metil]-1,5-dimetil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.
- 30 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,06 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,70 (6H, m), 3,73 (3H, s), 3,75-3,90 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)
- 35

Ejemplo de referencia 54

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-1-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-5-trifluorometilpirazol

- 40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 1-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometilpirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.
- 45 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,42 (3H, s), 3,30-3,50 (4H, m), 3,69 (1H, dd, J = 4,7, 12,0 Hz), 3,75-3,90 (6H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 7,05-7,20 (4H, m)

Ejemplo de referencia 55

1-Etil-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-5-trifluorometilpirazol

- 50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 1-etil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometilpirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.
- 55 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,42 (3H, s), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,75-3,90 (3H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 7,05-7,20 (4H, m)

Ejemplo de referencia 56

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-1-propil-5-trifluorometilpirazol

- 60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-metiltiofenil)metil]-1-propil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometilpirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

ES 2 326 158 T3

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,75-1,90 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,30-3,50 (4H, m), 3,69 (1H, dd, J = 4,9, 12,0 Hz), 3,75-3,90 (3H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 7,05-7,20 (4H, m)

5 Ejemplo de referencia 57

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

Se preparó 5-metil-4-[(4-metilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 17 utilizando 1,2-dihidro-5-metil-4-[(4-metilfenil)metil]-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona. Se preparó entonces el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 5-metil-4-[(4-metilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1H-pirazol.

15 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,04 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,90 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,95-7,15 (4H, m)

20 Ejemplo de referencia 58

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

Se preparó 4-[(4-etylfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 17 utilizando 4-[(4-etylfenil)metil]-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona. Se preparó entonces el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 utilizando 4-[(4-etylfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-1H-pirazol.

30 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,04 (3H, s), 2,57 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,90 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,95-7,20 (4H, m)

35 Ejemplo de referencia 59

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

Se preparó 4-[(4-metilfenil)metil]-3-(2,3,3,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 28 utilizando 1,2-dihidro-4-[(4-metilfenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona. Se preparó entonces el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 empleando 4-[(4-metilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol.

45 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2,25 (3H, s), 3,20-3,45 (4H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 4,80-4,95 (1H, m), 6,90-7,15 (4H, m)

50 Ejemplo de referencia 60

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

Se preparó 4-[(4-etylfenil)metil]-3-(2,3,3,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 28 utilizando 4-[(4-etylfenil)metil]-1,2-dihidro-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona. Se preparó entonces el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 empleando 4-[(4-etylfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-gluco-piranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol.

60 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,50-2,60 (2H, m), 3,15-3,40 (4H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 4,80-4,95 (1H, m), 6,95-7,15 (4H, m)

ES 2 326 158 T3

Ejemplo de referencia 61

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-trifluorometil-1H-pirazol

5 Se preparó 4-[(4-isopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra- κ -acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 28 utilizando 1,2-dihidro-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona. Se preparó entonces el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 empleando 4-[(4-isopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-gluco-piranosiloxi)-5-trifluoro-metil-1H-pirazol en lugar de 10 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

15 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,20 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,15-3,40 (4H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,70-3,90 (1H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 4,80-4,95 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m)

Ejemplo de referencia 62

4-[(4-Clorofenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol

20 Se preparó 4-[(4-clorofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-gluco-piranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 28 utilizando 4-[(4-clorofenil)metil]-1,2-dihidro-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 1,2-dihidro-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-trifluorometil-3H-pirazol-3-ona. Se preparó entonces el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 37 empleando 4-[(4-clorofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-gluco-piranosiloxi)-5-trifluorometil-1H-pirazol en lugar de 25 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

20 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 3,20-3,40 (4H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 3,75-3,90 (3H, m), 4,80-4,95 (1H, m), 7,10-7,25 (4H, m)

Ejemplo de referencia 63

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1-propilpirazol

35 A una suspensión de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-1-H-pirazol (50 mg) y carbonato de cesio (0,20 g) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió 1-yodopropano (0,036 ml) a 50°C y la mezcla se dejó agitando durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se purificó por extracción en fase sólida sobre ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol). El material resultante semipurificado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1) para dar 3-(β -D-gluco-piranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1-propilpirazol (28 mg).

40 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,65-1,80 (2H, m), 2,07 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,75-3,95 (3H, m), 4,40-4,60 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

Ejemplo de referencia 64

1-Etil-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropilfenil)metil]-5-metilpirazol

50 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 63 utilizando yodoetano en lugar de yodopropano.

55 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,08 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,75-3,90 (1H, m), 3,96 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,40-4,60 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

Ejemplo de referencia 65

1-Etil-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol

60 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 63 utilizando 3-(P-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-5-1H-pirazol en lugar de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol y empleando yodoetano en lugar de yodopropano.

65 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,07 (3H, s), 3,20-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (6H, m), 3,82 (1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 3,90-4,05 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

ES 2 326 158 T3

Ejemplo de referencia 66

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1-propilpirazol

5 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 63 utilizando 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol en lugar de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol.

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,65-1,80 (2H, m), 2,07 (3H, s), 3,35-3,45 (4H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 3,85-3,95 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

Ejemplo de referencia 67

1-Etil-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol

15 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 63 utilizando 4-[(4-*etoxifenil*)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol en lugar de 3-(β -D-gluco-piranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (28 mg) y empleando yodoetano en lugar de 1-yodopropano.

20 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,07 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

Ejemplo de referencia 68

*4-[(4-*etoxifenil*)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1-propilpirazol*

25 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 63 utilizando 4-[(4-*etoxifenil*)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-5-1H-pirazol en lugar de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol.

30 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,65-1,80 (2H, m), 2,07 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,81 (1H, dd, J = 2,1, 12,1 Hz), 3,85-4,05 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

Ejemplo de referencia 69

*1-Etil-4-[(4-*etilfenil*)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol*

35 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 63 utilizando 4-[(4-*etilfenil*)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-5-1H-pirazol en lugar de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol y empleando yodoetano en lugar de yodopropano.

40 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,06 (3H, s), 2,56 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,90-4,00 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m)

Ejemplo de referencia 70

*4-[(4-*Etilfenil*)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1-propilpirazol*

45 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 63 utilizando 4-[(4-*etilfenil*)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-5-1H-pirazol en lugar de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol.

50 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,65-1,80 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,56 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,95 (6H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m)

Ejemplo de referencia 71

1-Butil-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol

55 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 63 utilizando 1-bromobutano en lugar de 1-yodopropano.

ES 2 326 158 T3

5 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20-1,40 (8H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 2,07 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,81 (1H, dd, J = 2,1, 12,0 Hz), 3,91 (2H, t, J = 7,2), 4,45-4,55 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

10 Ejemplo de referencia 72

15 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol*

20 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 63 utilizando 2-bromopropano en lugar de 1-yodopropano.

25 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,30-1,40 (6H, m), 2,08 (3H, s), 3,15-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,78 (1H, dd, J = 2,3, 12,0 Hz), 4,35-4,45 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

30 Ejemplo de referencia 73

35 *4-[(4-Etiltiofenil)metil]-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona*

40 A una solución de alcohol 4-etiltiobencílico (8,3 g) y trietilamina (6,9 ml) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,8 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se separó el material insoluble por filtración. La solución de metanosulfonato de 4-etiltiobencilo en tetrahidrofurano obtenida se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 2,2 g) y acetooacetato de metilo (5,3 ml) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla resultante 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. A una solución del residuo en tolueno (150 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (7,2 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 hora adicional. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua y hexano para dar 4-[(4-etiltiofenil)metil]-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (1,5 g).

45 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,00 (3H, s), 2,90 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,51 (2H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m)

50 Ejemplo de referencia 74

55 *4-[(4-Etiltiofenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranoxiloxi)-1H-pirazol*

60 A una suspensión de 4-[(4-etiltiofenil)metil]-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (1,6 g) y acetobromo-α-D-glucosa (2,9 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió carbonato de plata (2,1 g) y la mezcla se agitó protegida de la luz a 60°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropílico (eluyente: tetrahidrofurano) y después cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/3) para dar 4-[(4-etiltiofenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranoxiloxi)-1H-pirazol (1,4 g).

65 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,89 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,56 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,62 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,80, 3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,6 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 3,9, 12,6 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 8,79 (1H, anchas)

70 Ejemplo de referencia 75

75 *4-[(4-Etiltiofenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol*

80 A una solución de 4-[(4-etiltiofenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (1,3 g) en metanol (10 ml) se añadió metóxido de sodio (solución de metanol al 28%, 0,13 ml) y la mezcla se agitó a 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 = 5/1) para dar 4-[(4-etiltiofenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol (0,87 g).

85 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,06 (3H, s), 2,88 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,30-3,45 (4H, m), 3,60-3,80 (3H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,10-7,30 (4H, m)

ES 2 326 158 T3

Ejemplo de referencia 76

1-(Benciloxicarbonil)-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol

5 A una solución de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1*H*-pirazol (1,3 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió N-benziloxicarboniloxi-succinimida (1,6 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar 1-(benciloxicarbonil)-3-(β -D-gluco-piranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol (1,3 g).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,27 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,35 (3H, s), 3,45-3,70 (6H, m), 3,76 (1H, dd, J = 4,5, 12,0 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 2,8, 12,0 Hz), 4,40-4,50 (1H, m), 5,30-5,40 (2H, m), 5,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,70-6,80 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m)

15

Ejemplo de referencia 77

1-(Benciloxicarbonil)-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol

20 A una solución de 1-(benciloxicarbonil)-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol (0,20 g) en 2,4,6-trimetilpiridina (4 ml) se añadió cloroformiato de etilo (0,092 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadieron agua y monohidrato de ácido cítrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar 1-(benciloxicarbonil)-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metilpirazol (0,17 g).

25 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,36 (3H, s), 3,30-3,50 (3H, m), 3,50-3,75 (3H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,25-4,35 (1H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 4,45-4,60 (1H, m), 5,35-5,45 (2H, m), 5,45-5,60 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m), 7,30-7,55 (5H, m)

Ejemplo de referencia 78

1-(Benciloxicarbonil)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol

30 Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 77 utilizando cloroformiato de metilo en lugar de cloroformiato de etilo.

35

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,30 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,43 (3H, s), 3,45-3,70 (6H, m), 3,78 (3H, s), 4,39 (1H, dd, J = 2,2, 11,8 Hz), 4,40-4,55 (2H, m), 5,38 (2H, s), 5,40-5,50 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,30-7,50 (5H, m)

40

Ejemplo 1

3-(6-O-Etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol

45 A una solución de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol (0,10 g) en 2,4,6-trimetilpiridina (1 ml) se añadió cloroformiato de etilo (0,72 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción monohidrato de ácido cítrico (3,3 g) y agua, y la mezcla resultante se purificó por extracción en fase sólida ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol). La posterior purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) y recristalización (disolvente de recristalización: acetato de etilo/hexano = 1/3) condujo a 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol (0,084 g).

50 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26 (6H, d, J = 5,8 Hz), 1,30-1,40 (6H, m), 2,07 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 5,4,11,6 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 1,7, 11,6 Hz), 4,35-4,45 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

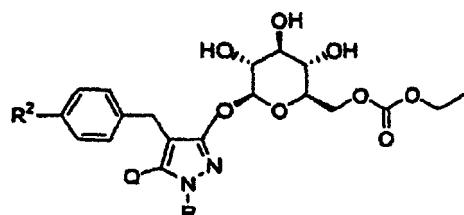
65

Ejemplos 2-14

Los compuestos enumerados en la Tabla 1 se prepararon a partir del correspondiente material de partida de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1

5

10



15

TABLA 1

Ejemplo	R	R ²	Q
2	Metilo	Metoxi	Metilo
3	Metilo	Metiltio	Trifluorometilo
4	Etilo	Metiltio	Trifluorometilo
5	Propilo	Metiltio	Trifluorometilo
6	Propilo	Isopropoxi	Metilo
7	Etilo	Isopropoxi	Metilo
8	Etilo	Metoxi	Metilo
9	Propilo	Metoxi	Metilo
10	Etilo	Etoxi	Metilo
11	Propilo	Etoxi	Metilo
12	Etilo	Etilo	Metilo
13	Propilo	Etilo	Metilo
14	Butilo	Isopropoxi	Metilo

45

Ejemplo 15

4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glucopirano-siloxi)-5-metilpirazol

50

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando cloroformiato de metilo en lugar de cloroformiato de etilo.

55

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,26 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,30-1,40 (6H, m), 2,07 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,22 (1H, dd, J = 5,2, 11,7 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 2,1, 11,7 Hz), 4,35-4,45 (1H, m), 4,45-4,60 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

Ejemplo 16

60

3-(6-O-Isobutiloxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 empleando cloroformiato de isobutilo en lugar de cloroformiato de etilo.

65

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,90 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,26 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,30-1,40 (6H, m), 1,80-2,00 (1H, m), 2,07 (3H, s), 3,25-3,50 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 4,21 (1H, dd, J = 5,2, 11,5 Hz), 4,36 (1H, dd, J = 1,8, 11,5, 4,35-4,45 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

Ejemplo 17

4-[(4-Isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metil-3-(6-O-propionil- β -D-glucopirano-siloxi)-pirazol

5 A una solución de 3-[β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-1-isopropil-5-metilpirazol (0,10 g) en 2,4,6-trimetilpiridina (1 ml) se añadió cloruro de propionilo (0,072 g) a 0°C y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron monohidrato de ácido cítrico (3,3 g) y agua, y la mezcla resultante se purificó por extracción en fase sólida ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol). La posterior purificación por 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) condujo a 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metil-3-(6-O-propionil- β -D-glucopirano-siloxi)pirazol (0,074 g).

15 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,05 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,26 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,30-1,40 (6H, m), 2,07 (3H, s), 2,27 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,18 (1H, dd, J = 5,6, 11,8 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 2,2, 11,8 Hz), 4,35-4,45 4,45-4,55 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

Ejemplo 18

3-(6-O-Acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 17 utilizando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de propionilo.

25 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,26 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,30-1,40 (6H, m), 1,98 (3H, s), 2,08 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,16 (1H, dd, J = 5,6, 11,8 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 2,0, 11,8 Hz), 4,35-4,55 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-7,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

Ejemplo 19

3-(6-O-Butiril- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol

30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 17 utilizando cloruro de butirilo en lugar de cloruro de propionilo.

35 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,30-1,40 (6H, m), 1,50-1,65 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,15-2,30 (2H, m), 3,25-3,50 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,17 (1H, dd, J = 5,7, 11,9 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 2,0, 11,9 Hz), 4,30-4,55 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

Ejemplo 20

4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metil-3-(6-O-pivaloil- β -D-glucopirano-siloxi)pirazol

45 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 17 utilizando cloruro de pivaloilo en lugar de cloruro de propionilo.

50 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,10 (9H, s), 1,26 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,30-1,40 (6H, m), 2,06 (3H, s), 3,30-3,45 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,16 (1H, dd, J = 5,8, 11,7 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 2,0, 11,7 Hz), 4,30-4,55 (2H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,10 (2H, m)

Ejemplo 21

1-Etoxicarbonil-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-etyltofenil)-metil]-5-metilpirazol

55 A una solución de 4-[(4-etyltofenil)metil-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol (0,03 g) en 2,4,6-trimetilpiridina (0,5 ml) se añadió cloroformiato de etilo (0,021 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por chromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar 1-etoxicarbonil-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-etyltofenil)-metil]-5-metilpirazol (0,023 g).

65 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,15-1,30 (6H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,1), 2,37 (3H, s), 2,87 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,35-3,50 (3H, m), 3,60-3,80 (3H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 5,3, 11,9 Hz), 4,35-4,50 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 7,10-7,25 (4H, m)

Ejemplos 22-43

Los compuestos enumerados en la Tabla 2 se prepararon a partir del correspondiente material de partida de manera similar a la descrita en el Ejemplo 21.

5

10

15

20

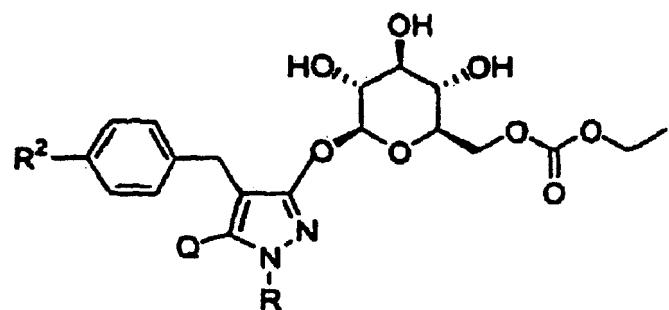


TABLA 2

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	R	R ²	Q
22	Etoxicarbonilo	Isopropoxi	Metilo
23	Etoxicarbonilo	Propilo	Metilo
24	Etoxicarbonilo	Isobutilo	Metilo
25	Etoxicarbonilo	Propoxi	Metilo
26	Etoxicarbonilo	Etoxi	Metilo
27	Etoxicarbonilo	Trifluorometilo	Metilo
28	Etoxicarbonilo	terc-Butilo	Metilo
29	Etoxicarbonilo	Butoxi	Metilo
30	Etoxicarbonilo	Metiltio	Metilo
31	Etoxicarbonilo	Metiltio	Etilo
32	Etoxicarbonilo	Isopropilo	Metilo
33	Etoxicarbonilo	Metiltio	Trifluorometilo
34	Etoxicarbonilo	Hidrógeno	Trifluorometilo
35	Etoxicarbonilo	Metoxi	Trifluorometilo
36	Etoxicarbonilo	Metoxi	Metilo
37	Etoxicarbonilo	Hidrógeno	Metilo
38	Etoxicarbonilo	Metilo	Metilo
39	Etoxicarbonilo	Etilo	Metilo
40	Etoxicarbonilo	Metilo	Trifluorometilo
41	Etoxicarbonilo	Etilo	Trifluorometilo
42	Etoxicarbonilo	Isopropilo	Trifluorometilo
43	Etoxicarbonilo	Cloro	Trifluorometilo

Ejemplo 44

3-(6-O-Etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-1-(etoxicarboniloximetil)-4-[(4-metiltiofenil)metil]-5-metilpirazol

5 A una solución de 3- β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-1*H*-pirazol (0,11 g) en agua (0,5 ml) y etanol (0,1 ml) se añadió formaldehido (solución acuosa al 37%, 0,068 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadieron tetrahidrofurano y sulfato de magnesio anhídrico, y el material insoluble resultante se separó por filtración. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en 2,4,6-trimetilpiridina (1 ml). Se añadió cloroformiato de etilo (0,099 g) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadieron monohidrato de ácido cítrico (4 g) y agua, y la mezcla resultante se purificó por extracción en fase sólida de ODS (disolvente de lavado: solución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua destilada, eluyente: metanol). La posterior purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 15/1) condujo a 3-(6-O-*etoxicarbonil*- β -D-glucopiranosiloxi)-1-(etoxicarboniloximetil)-4-[(4-metiltiofenil)-metil]-5-metilpirazol (0,058 g).

15 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,18 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,30-3,45 (3H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,70 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 4,8, 11,7 Hz), 4,39 (1H, dd, J = 2,0, 11,7 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 5,80-5,95 (2H, m), 7,10-7,20 (4H, m)

20

Ejemplo 45

1-Acetyl-4-[(4-ethyltiofenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol

25 A una solución de 4-[(4-ethyltiofenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1*H*-pirazol (0,41 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron ácido acético (0,11 ml) y anhidrido acético (0,18 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo. Se recogió el cristal precipitado resultante por filtración para dar 1-acetyl-4-[(4-ethyltiofenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol (0,36 g).

RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,43 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,89 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 7,10-7,30 (4H, m)

35

Ejemplo 46

*1-Acetyl-3-(6-O-*etoxicarbonil*- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-ethyltiofenil)metil]-5-metilpirazol*

40 A una solución de 1-acetyl-4-[(4-ethyltiofenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol (0,03 g) en 2,4,6-trimetilpiridina (0,5 ml) se añadió cloroformiato de etilo (0,012 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de ácido cítrico al 10% (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y agua para dar 1-acetyl-3-(6-O-*etoxicarbonil*- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-ethyltiofenil)metil]-5-metilpirazol (0,020 g).

45 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,41 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,88 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,30-3,40 (1H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,72 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,05-4,15 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J = 6,3, 11,7 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 2,0, 11,7 Hz), 5,40-5,55 (1H, m), 7,10-7,30 (4H, m)

Ejemplo 47

*3-(6-O-*etoxicarbonil*- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1*H*-pirazol*

55 A una solución de 1-(benciloxicarbonil)-3-(6-O-*etoxicarbonil*- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metilpirazol (0,17 g) en tetra-hidrofurano (4 ml) se añadió paladio en polvo sobre carbono al 10% y la mezcla se agitó, bajo atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente durante 3 horas. El material insoluble resultante se separó por filtración, y el disolvente del filtrado se separó a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar 3-(6-O-*etoxicarbonil*- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-5-metil-1*H*-pirazol (0,10 g).

60 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,04 (3H, s), 3,30-3,55 (4H, m), 3,61 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,67 (1H, d, J = 15,9 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 4,9, 11,7 Hz), 4,38 (1H, dd, J = 2,0, 11,7 Hz), 4,45-4,60 (1H, m), 5,10-5,20 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

ES 2 326 158 T3

Ejemplo 48

4-[(4-Isopropoxifenil)metil]-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 47 utilizando 1-(benciloxi-carbonil)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-pirazol en lugar de 1-(benciloxicarbonil)-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)-metil]-5-metilpirazol.

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1,26 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,4 (3H, s), 3,30-3,55 (4H, m), 3,61 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,67 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,72 (3H, s), 4,28 (1H, dd, J = 5,2, 11,7 Hz), 4,39 (1H, dd, J = 1,8, 11,7 Hz), 4,45-4,55 (1H, m), 5,5-5,15 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

Ejemplo de ensayo 1

Ensayo del efecto inhibidor sobre actividad de SGLT2 humano

1) Construcción del vector de plasmidio que expresa SGLT2 humano

20 Se llevó a cabo la preparación de la biblioteca de ADNc por amplificación de la reacción PCR por transcripción inversa de un ARN total extraído de riñón humano (Origen) con oligo dT como cebador, utilizando Sistema de Preamplificación SUPERSCRIPT (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). Se amplificó el fragmento de ADN que codifica SGLT2 humano por la reacción PCR, en que se utilizó la biblioteca de ADNc de riñón humano antes descrita como molde y se utilizaron como cebadores los siguientes oligonucleótidos 0702F y 07112R, presentados como secuencias 25 número 1 y 2 respectivamente. El fragmento de ADN amplificado se ligó a pCR-Blunt (Invitrogen), un vector para clonación, según el método convencional del kit (estuche de equipo). Se transformó el *Escherichia coli* HB101 se transformó siguiendo el método habitual y se realizó entonces la selección de los transformantes sobre medio agar de LB que contenía 50 µg/ml de canamicina. Después se extrajo el ADN del plasmidio y se purificó desde uno de los transformantes, se llevó a cabo la amplificación del fragmento de ADN que codifica el SGLT2 humano por reacción PCR, en que se utilizaron como cebadores los siguientes oligonucleótidos 0714F y 0715 R, presentados como secuencia número 3 y 4 respectivamente. El fragmento de ADN amplificado se digiere con enzimas de restricción, Xba I y Hind III, y se purifican entonces con Sistema de Purificación Wizard (Promega). Este fragmento de ADN purificado se insertó en las sedes de restricción correspondientes de ADNpc3.1 (-) Myc/His - B (Invitrogen), un vector para expresión de proteína de fusión. El *Escherichia coli* HB 101 se transformó según el método habitual y después se llevó a cabo la selección del transformante sobre medio agar de LB que contiene 100 µg/ml de ampicillina. Después se extrajo el ADN del plasmidio y se purificó desde este transformante, se analizó la secuencia base del fragmento de ADN insertado en las sedes de multi-clonación del vector ADNpc3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una substitución de base individual (ATC que codifica para la isoleucina 433 estaba sustituido por GTC) comparada con el SGLT2 humano señalado por Wells y col (*Am J. Physiol.*, vol. 263, páginas 459-465 (1992)). Se obtuvo secuencialmente un clon 30 en que la valina sustituye a isoleucina 433. Este vector de plasmidio que expresa SGLT2 humano en que el péptido purificado se insertó en las sedes de restricción correspondientes de ADNpc3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una substitución de base individual (ATC que codifica para la isoleucina 433 estaba sustituido por GTC) comparada con el SGLT2 humano señalado por Wells y col (*Am J. Physiol.*, vol. 263, páginas 459-465 (1992)). Se obtuvo secuencialmente un clon 35 en que la valina sustituye a isoleucina 433. Este vector de plasmidio que expresa SGLT2 humano en que el péptido purificado se insertó en las sedes de restricción correspondientes de ADNpc3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una substitución de base individual (ATC que codifica para la isoleucina 433 estaba sustituido por GTC) comparada con el SGLT2 humano señalado por Wells y col (*Am J. Physiol.*, vol. 263, páginas 459-465 (1992)). Se obtuvo secuencialmente un clon 40 en que la valina sustituye a isoleucina 433. Este vector de plasmidio que expresa SGLT2 humano en que el péptido purificado se insertó en las sedes de restricción correspondientes de ADNpc3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una substitución de base individual (ATC que codifica para la isoleucina 433 estaba sustituido por GTC) comparada con el SGLT2 humano señalado por Wells y col (*Am J. Physiol.*, vol. 263, páginas 459-465 (1992)). Se obtuvo secuencialmente un clon 45 en que la valina sustituye a isoleucina 433. Este vector de plasmidio que expresa SGLT2 humano en que el péptido purificado se insertó en las sedes de restricción correspondientes de ADNpc3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una substitución de base individual (ATC que codifica para la isoleucina 433 estaba sustituido por GTC) comparada con el SGLT2 humano señalado por Wells y col (*Am J. Physiol.*, vol. 263, páginas 459-465 (1992)). Se obtuvo secuencialmente un clon 50 en que la valina sustituye a isoleucina 433. Este vector de plasmidio que expresa SGLT2 humano en que el péptido purificado se insertó en las sedes de restricción correspondientes de ADNpc3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una substitución de base individual (ATC que codifica para la isoleucina 433 estaba sustituido por GTC) comparada con el SGLT2 humano señalado por Wells y col (*Am J. Physiol.*, vol. 263, páginas 459-465 (1992)). Se obtuvo secuencialmente un clon 55 en que la valina sustituye a isoleucina 433. Este vector de plasmidio que expresa SGLT2 humano en que el péptido purificado se insertó en las sedes de restricción correspondientes de ADNpc3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una substitución de base individual (ATC que codifica para la isoleucina 433 estaba sustituido por GTC) comparada con el SGLT2 humano señalado por Wells y col (*Am J. Physiol.*, vol. 263, páginas 459-465 (1992)). Se obtuvo secuencialmente un clon 60 en que la valina sustituye a isoleucina 433. Este vector de plasmidio que expresa SGLT2 humano en que el péptido purificado se insertó en las sedes de restricción correspondientes de ADNpc3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una substitución de base individual (ATC que codifica para la isoleucina 433 estaba sustituido por GTC) comparada con el SGLT2 humano señalado por Wells y col (*Am J. Physiol.*, vol. 263, páginas 459-465 (1992)). Se obtuvo secuencialmente un clon 65 en que la valina sustituye a isoleucina 433. Este vector de plasmidio que expresa SGLT2 humano en que el péptido purificado se insertó en las sedes de restricción correspondientes de ADNpc3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una substitución de base individual (ATC que codifica para la isoleucina 433 estaba sustituido por GTC) comparada con el SGLT2 humano señalado por Wells y col (*Am J. Physiol.*, vol. 263, páginas 459-465 (1992)). Se obtuvo secuencialmente un clon

Secuencia Número 1 ATGGAGGAGCACAGAGGC

Secuencia Número 2 GGCATAGAACCCCCAGAGGA

Secuencia Número 3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

Secuencia Número 4 AACAAAGCTTGGCATAGAACAGCCCCAGAGGA

Secuencia Número 5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2) Preparación de células que expresan SGLT2 humano transitoriamente

55 Se transfeció KL29, el plasmidio que codifica SGLT2 humano, a células COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) por electroporación. La electroporación se llevó a cabo con GENE PULSER II (Bio-Rad Laboratories) bajo las siguientes condiciones: 0,290 kV, 975 µF, 2 x 10⁶ células de célula COS-7 y 20 µg de KL29 en 500 µl de medio OPTI-MEM I (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) en una cubeta de 0,4 cm. Después de la transferencia del gen, las células se recogieron por centrifugación y se volvieron a suspender con medio OPTI-MEM I (1 ml/cubeta). Se añadieron 125 µl de esta suspensión de células a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Después de cultivar toda la noche a 37°C bajo CO₂ al 5%, se añadió a cada pocillo 125 µl de medio DMEM que contiene 10% de suero bovino fetal (Sanko Jyunyaku), 100 unidades/ml de penicilina sodio G (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES), 100 µg/ml de sulfato de estreptomicina (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). Estas células se cultivaron hasta el día siguiente y se utilizaron entonces para medir la actividad inhibidora frente a la incorporación de metil- α -D-glucopiranósido.

3) *Medida de la actividad inhibidora frente a la incorporación de metil- α -D-glucopiranosido*

Después de disolver los compuestos de ensayo en dimetil sulfóxido y diluirse con tampón de incorporación (un tampón de pH 7,4 que contenía cloruro de sodio 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de calcio 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, metil- α -D-glucopiranosido 5 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperaziniletano sulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM), se utilizó cada dilución como muestra de ensayo para medir la actividad inhibidora. Después de la separación del medio de las células COS-7 que expresan SGLT2 humano transitoriamente, se añadió a cada pocillo 200 μ l del tampón de pretratamiento (un tampón de pH 7,4 que contenía cloruro de colina 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de calcio 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 separado el tampón de pretratamiento, se añadió de nuevo 200 μ l del mismo tampón, y las células se incubaron a 37°C durante 10 minutos. El tampón para medida se preparó por adición de 7 μ l de metil- α -D-(U-14C)glucopiranosido (Amersham Pharmacia Biotech) a 525 μ l de la muestra preparada. Para el control, se preparó el tampón para medida sin compuesto de ensayo. Para estimación de la incorporación basal en la ausencia del compuesto de ensayo y sodio, se preparó de manera similar el tampón para medida de la incorporación basal, que contenía cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro de sodio. Después de separado el tampón de pretratamiento, se añadieron 75 μ l de cada tampón para medida a cada pocillo, se incubaron las células a 37°C durante 2 horas. Una vez eliminado el tampón para medida, se añadieron 200 μ l del tampón de lavado (un tampón de pH 7,4 que contenía cloruro de colina 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de calcio 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 separó inmediatamente. Después de dos lavados adicionales, se disolvieron las células por adición de 75 μ l de hidróxido de sodio de 0,2 moles/litro a cada pocillo. Después se transfirieron los lisados de células a la PicoPlaca (Packard) y se añadieron 150 μ l de MicroScint-40 (Packard) a cada pocillo, se midió la radiactividad con contador de centelleo de microplaca TopCount (Packard). La diferencia de incorporación se obtuvo como el valor en porcentaje por substracción de la radiactividad en la incorporación basal de la del control y luego se calcularon las concentraciones a las que se inhibía el 50% de incorporación (IC_{50}) a partir de la curva de inhibición - concentración por el método de mínimos cuadrados. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 3.

30

TABLA 3

Compuesto de ensayo	valor del IC_{50} (nM)
Ejemplo de referencia 37	181
Ejemplo de referencia 38	441
Ejemplo de referencia 39	346
Ejemplo de referencia 40	702
Ejemplo de referencia 41	185
Ejemplo de referencia 45	84
Ejemplo de referencia 46	509
Ejemplo de referencia 47	441
Ejemplo de referencia 48	679
Ejemplo de referencia 50	415
Ejemplo de referencia 51	383
Ejemplo de referencia 54	835
Ejemplo de referencia 57	280
Ejemplo de referencia 58	190
Ejemplo de referencia 60	634
Ejemplo de referencia 72	369
WAY-123783	>100000

65

ES 2 326 158 T3

Ejemplo de ensayo 2

Ensayo de absorbabilidad oral

5 1) *Preparación de las muestras para medir la concentración del fármaco después de inyección intravenosa en la vena caudal*

Como animales experimentales se emplearon ratas SD en ayunas durante toda la noche (CLEA JAPAN, INC, machos de 5 semanas de edad, 140-170 g). Se disolvieron 60 mg de un compuesto de ensayo por adición de 1,8 ml de etanol, 7,2 ml de polietilen glicol 400 y 9 ml de solución salina y se prepararon entonces 3,3 mg/ml. Se midieron los pesos corporales de ratas y se inyectó intravenosamente la solución del compuesto de ensayo en la vena caudal de ratas sin anestesiar a una dosis de 3 ml/kg (10 mg/kg). La inyección intravenosa en la cola se llevó a cabo con aguja de inyección del calibre 26 G y jeringuilla de 1 ml. Los tiempos de toma de muestras para recogida de sangre fueron 2, 5, 10, 20, 30, 60 y 120 minutos después de la inyección intravenosa en la cola. La sangre se centrifugó y se utilizó el plasma como muestra para medir la concentración de fármaco en plasma.

10 2) *Preparación de las muestras para medir la concentración de fármaco después de administración oral*

Como animal experimental se emplearon ratas SD en ayunas toda la noche (CLEA JAPON INC, macho, de 5 semanas de edad, 140-170 g). Se suspendió un compuesto de ensayo o se disolvió en solución de carboximetilcelulosa sodio al 0,5% a la concentración de 1 mg/ml de forma activa. Cuando no se obtenía una suspensión homogénea en estas condiciones, se disolvía el compuesto de ensayo en etanol a la concentración de 100 mg/ml de la forma activa lográndose entonces la suspensión por adición de esta solución a volúmenes 99 veces mayores de solución de carboximetilcelulosa sodio al 0,5%. Después de pesar las ratas, se les administró por vía oral el líquido que contenía el compuesto de ensayo antes descrito a una dosis de 10 ml/kg (10 mg/kg) como forma activa. La administración oral se llevó a cabo con tubo gástrico para ratas y jeringuilla de 2,5 ml. Los tiempos de recogida de muestras para la recogida de sangre fueron 15, 30, 60, 120 y 240 minutos después de la administración oral. La sangre se centrifugó y el plasma se utilizó como muestra para medir la concentración de fármaco en plasma.

15 3) *Medida de la concentración de fármaco*

Método A

A 0,1 ml del plasma obtenido en 1) y 2) antes descrito, se añadió una cantidad adecuada de un material patrón interno adecuado siguiendo el método habitual y se desproteinizó entonces por adición de 1 ml de metanol. Después de centrifugar, se evaporó la fase metanol a sequedad bajo corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en 300 μ l de la fase móvil y se inyectó una parte alícuota de 30 μ l de solución en cromatografía HPLC. Se midió la concentración de fármaco en plasma por el método HPLC bajo las condiciones siguientes. A 0,1 ml de plasma en blanco se añadieron un patrón interno adecuado y varias concentraciones de la correspondiente forma activa del compuesto siguiendo el método habitual, se siguieron procedimientos de operación similares a los descritos antes y se preparó entonces la curva patrón.

30 Columna: Develosil ODS-UG-5 (4,6 x 250 mm)

35 Fase móvil: acetonitrilo/tampón fosfato 10 mM (pH 3,0) = 22:78 (v/v)

40 Temperatura de columna: 50°C

45 Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

50 Longitud de onda para medida: UV 232 nm

Método B

55 A 50 μ l del plasma obtenido en 1) y 2) antes descritos se añadió una cantidad adecuada de un material patrón interno adecuado siguiendo el método habitual y 100 μ l de agua destilada, y se llevó a cabo entonces la extracción por adición de 1 ml de éter dietílico. Después de centrifugación, se hizo evaporar la fase éter dietílico a sequedad bajo corriente de nitrógeno. Se disolvió el residuo en 200 μ l de la fase móvil y se inyectó una parte alícuota de la solución de 10 μ l en LC-MS/MS. Se midió la concentración del fármaco en plasma por el método LC-MS/MS bajo las condiciones que siguen. A 50 μ l del plasma en blanco se añadió adecuadamente un patrón interno adecuado y varias concentraciones de la forma activa correspondiente de compuesto siguiendo el método habitual, se siguieron procedimientos de operación similares a los descritos antes y después se preparó una curva patrón

LC

60 Columna: Simetría C₈ (2,1 x 20 mm)

65 Fase móvil: acetonitrilo/solución de ácido acético al 0,1% = 65:35 (v/v)

ES 2 326 158 T3

Temperatura de columna: 40°C

Velocidad de flujo: 0,2 ml/minuto

5 MS/MS

Método de ionización: ESI (Turbo Ion Spray), modo de detección de ión positivo

10 Voltaje de chorro de iones: 5000 V

10 Temperatura del gas del calentador: 450°C

15 Energía de colisión: 17,5 V

15 Voltaje del multiplicador: 2300 V

Velocidad de flujo de gas de chorro de iones del turbo: 7000 ml/minuto

20 Gas del nebulizador: 11 BIT

20 Gas de cortina: 11 BIT

Gas de colisión: 4 BIT

25 Se hizo una estimación de cada área bajo la curva concentración en plasma - tiempo por inyección intravenosa a la vena caudal y administración oral del compuesto de ensayo con WinNonlin Standard fabricado por Pharsight Corporation a partir de las concentraciones en plasma obtenidas en cada tiempo por el método A y B y luego se calculó la biodisponibilidad (%) basada en la siguiente fórmula. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 4.

30 Biodisponibilidad (%) = (Área bajo la curva concentración en plasma - tiempo por administración oral/ área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo por inyección intravenosa en la vena caudal) x 100

TABLA 4

Compuesto de ensayo	Método	Disponibilidad (%)
Ejemplo 1	B	27
Ejemplo 15	B	27
Ejemplo 16	B	32
Ejemplo 47	A	15
Ejemplo 48	A	11
Ejemplo de referencia 37	A	0

50 Ejemplo de ensayo 3

Ensayo del efecto facilitador sobre la excreción de glucosa urinaria

55 Como animales experimentales se utilizaron ratas SD que se habían tenido en ayunas durante toda la noche (Japón SLC INC., machos de 7 semanas de edad, 202-221 g). Se suspendió un compuesto de ensayo en solución de carboximetilcelulosa sodio al 0,5% a la concentración de 2 mg/ml. Cuando no se obtenía suspensión homogénea bajo estas condiciones, el compuesto de ensayo se disolvió en etanol a la concentración de 200 mg/ml de forma activa y después se obtenía una suspensión de 2 mg/ml por adición de esta solución a 99 veces en volumen de solución de carboximetilcelulosa sodio al 0,5%. Aparte de esta suspensión, se diluyó con solución de carboximetilcelulosa sodio al 0,5% y se prepararon entonces suspensiones de 0,6 y 0,2 mg/ml. Se pesaron después las ratas, se les administró por vía oral la suspensión de ensayo a dosis de 5 ml/kg (1,3 y 10 mg/kg). Para control, se administró por vía oral solamente solución de carboximetilcelulosa sodio al 0,5% a dosis de 5 ml/kg. Inmediatamente después de esta administración oral, se administró oralmente solución de glucosa de 400 g/litro a la dosis de 5 ml/kg (2 g/kg). La administración oral se llevó a cabo con tubo gástrico para ratas y jeringuilla de 2,5 ml. El número de cabezas en un grupo era de 3. Se llevó a cabo la recogida de orina en jaula metabólica después de acabada la administración de glucosa. El tiempo de toma de muestras de recogida de orina fue de 24 horas después de la administración de glucosa. Después de acabada la recogida de orina, se registró el volumen de orina y se midió la concentración urinaria de glucosa. La concentración

ES 2 326 158 T3

de glucosa se midió con un estuche de equipo para ensayos de laboratorio (kit): Glucosa B-Test WAKO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd). Se calculó la cantidad de excreción de glucosa urinaria en 24 horas por 200 g de peso corporal a partir del volumen de orina, concentración de glucosa urinaria y el peso corporal. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 5.

5

TABLA 5

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Cantidad de excreción de glucosa urinaria (mg/24 horas 200 g peso corporal)
Ejemplo 1	1	1,6
	3	28,3
	10	127,5
Ejemplo 15	1	1,7
	3	36,8
	10	167,3

25

Ejemplo de ensayo 4

Ensayo de toxicidad aguda

30

Después de dejar en ayunas durante 4 horas ratones macho ICR de 4 semanas de edad (Japon SLC Inc. 20-25 g, 5 animales en cada grupo), se les administró por vía oral la suspensión (200 mg/ml), preparada por adición de solución de carboximetilcelulosa sodio al 0,5% al compuesto de ensayo, a la dosis de 10 ml/kg (200 mg/kg). Se les examinó 24 horas después de la administración. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 6.

35

TABLA 6

Compuesto de ensayo	Número de muertes
Ejemplo 48	0/5

Aplicabilidad industrial

45

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la anterior fórmula (I) de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una absorción oral mejorada. Además muestran un excelente efecto hipoglucémico por excreción de la glucosa en exceso en la orina por prevención de la reabsorción de glucosa en el riñón debido a que se convierten en derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la anterior fórmula general (II) como sus formas activas *in vivo* y presentan una potente actividad inhibidora en SGLT2 humano. Por tanto, la presente invención puede proporcionar agentes para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia tal como diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad o similares, que son adecuadas como formulaciones orales.

50

Listado de secuencias fuera del texto

55

Secuencia Número 1: Cebador de ADN sintético

Secuencia Número 2: Cebador de ADN sintético

60

Secuencia Número 3: Cebador de ADN sintético

Secuencia Número 4: Cebador de ADN sintético

65

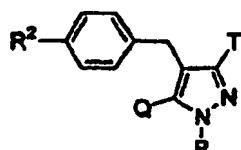
Secuencia Número 5: Péptido condensado al radical de alanina de terminal carboxilo de SGLT2 humano.

REIVINDICACIONES

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

5

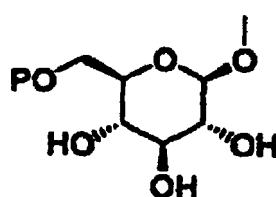
10



donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo sustituido en O con un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo hidroximetilo sustituido en O con un alcoxi-carbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono; uno entre Q y T representa un grupo de fórmula general:

20

25



donde P representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, mientras que el otro representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes o un átomo de halógeno; y con la condición de que P no representa átomo de hidrógeno cuando R representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el derivado de glucopiranosiloxipirazol no sea 4-((metiltiofenil)metil)-5'-trifluorometil-3'-O-(6-O-carbometoxi- β -D-glucopiranosil)-1H-pirazol o 4-((etilfenil)metil)-5'-trifluorometil-3'-O-(6-O-carbometoxi- β -D-glucopiranosil)-1H-pirazol.

2. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 1 donde R es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

50

3. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 1, donde R² es un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

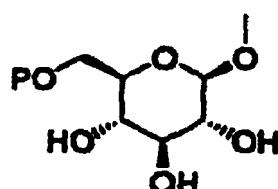
55

4. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 1 donde Q es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

5. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 1 donde T representa un grupo de la fórmula general

60

65



ES 2 326 158 T3

- donde P representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y Q representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno iguales o 10 diferentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 1, representado por la fórmula general:



donde R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono; uno entre Q² y T² representa un grupo de la fórmula general



- 35 donde P² representa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, mientras que el otro representa grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono; y R²¹ representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

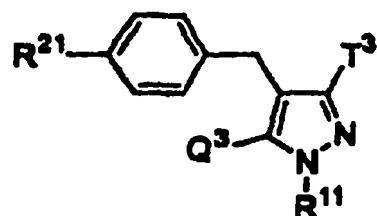
7. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 6 donde T² representa un grupo de la fórmula general



- 60 donde P² representa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono; y Q² representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 6, representado por la fórmula general

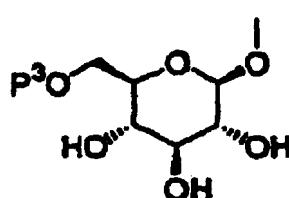
5



10

15 donde R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono; uno entre Q^3 y T^3 representa un grupo de la fórmula general:

20



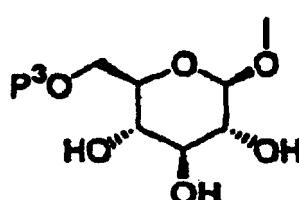
25

30 donde P^3 representa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, mientras que el otro representa un grupo alquilo inferior; y R^{21} representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

9. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 8 donde T^3 representa un grupo de la fórmula general

40



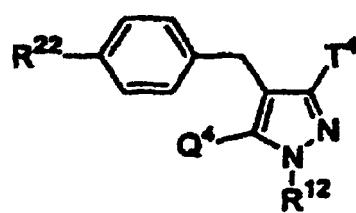
45

50 donde P^3 representa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono; y Q^3 representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

10. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 6, representado por la fórmula general

60

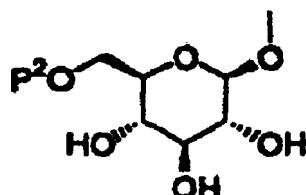


65

ES 2 326 158 T3

donde R^{12} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono; uno de entre Q^4 y T^4 representa un grupo de fórmula general:

5

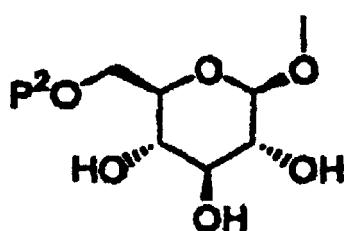


10

- 15 donde P^2 representa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena ramificada o lineal que tiene 1 a 6 átomos de carbono, mientras que el otro representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono; y R^{22} representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20
- 25

11. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 10 donde T^4 representa un grupo de la fórmula general

30



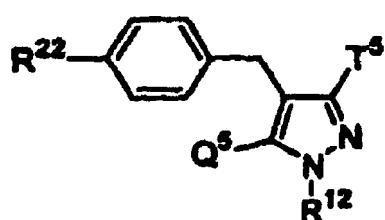
35

40

- 45 donde P^2 representa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con grupo alcoxi de cadena ramificada o lineal que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal, ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono; y Q^4 representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50

12. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 10 representado por la fórmula general

55

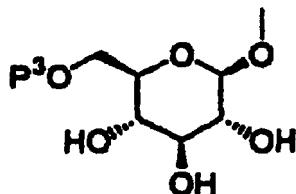


60

65

5 donde R^{12} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 3 átomos de carbono; uno de Q^5 y T^5 representa un grupo de la fórmula general

5

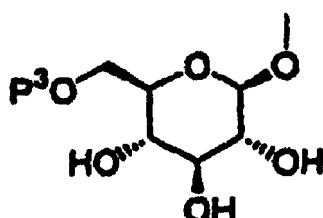


10

15 donde P^3 representa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono, mientras que el otro representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono; y R^{22} representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene hasta 3 átomos de carbono o un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 13. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 12 donde T^5 representa un grupo de la fórmula general:

25



30

35

donde P^3 representa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono o un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 2 a 7 átomos de carbono; y Q^5 representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

14. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 13, que se selecciona del grupo que consiste en 4-[4-isopropoxifenil]metil-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-1-isopropoxi-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]metil-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi-4-[(4-etylfenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]-metil-3-(6-O-isopropoxi-carbonil- β -D-gluco-piranosiloxi-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]metil-3-(6-O-isobutoxi-carbonil- β -D-gluco-piranosiloxi-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]metil-1-isopropil-3-(6-O-metoxi-carbonil- β -D-gluco-piranosiloxi-5-metil-pirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi-4-[(4-etylfenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]metil-3-(6-O-isopropoxi-carbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]metil-3-(6-O-isobutoxi-carbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]metil-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]metil-3-(6-O-isopropoxi-carbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]metil-3-(6-O-isobutoxi-carbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 4-[4-etylfenil]metil-3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxi-carbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]pirazol, 3-(6-O-isopropoxi-carbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]pirazol, 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]pirazol y 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi)-1-isopropil-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)-metil]pirazol.

50

60 15. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 14, que se selecciona del grupo que consiste en 4-[4-isopropoxifenil]metil-1-isopropil-3-(6-O-metoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-5-metilpirazol, 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, 3-(6-O-isopropoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol, y 3-(6-O-isobutoxicarbonil- β -D-gluco-piranosiloxi-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol.

65

16. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según la reivindicación 15, que es 3-(6-O-etoxicarbonil- β -D-glucopiranosiloxi-4-[(4-isopropoxi-fenil)metil]-1-isopropil-5-metilpirazol.

ES 2 326 158 T3

17. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un derivado de glucopiranosiloxipirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 17 donde la composición es un inhibidor de SGLT2 humano.
19. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 17 ó 18 donde la composición es un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.
- 10 20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 donde la enfermedad asociada a hiperglucemia se selecciona del grupo que consiste en diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, trastorno del metabolismo de glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota.
- 15 21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 20 donde la enfermedad asociada con hiperglucemia es diabetes.
22. Una composición farmacéutica según la reivindicación 20 donde la enfermedad asociada con hiperglucemia consiste en complicaciones diabéticas.
- 20 23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 20 donde la enfermedad asociada con hiperglucemia es obesidad.
24. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23 donde la composición es una formulación oral.
- 25 25. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol según las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.
- 30 26. Utilización de un derivado de glucopiranosiloxipirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada a hiperglucemia.
- 35 27. Una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de glucopiranosiloxipirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida; un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina quinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un
- 40 inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinitol, un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de proteína quinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, un
- 45 antagonista del canal de sodio, un inhibidor de factor NF- κ B de transcripción, un inhibidor de lípido peroxidasa, un inhibidor de ácido N-acetilado unido en α dipeptidasa, factor-I de crecimiento tipo insulina, 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-metilhidantoina, EGB-761, bimoclo-mol, sulodexido, Y-128, un inhibidor de hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un
- 50 agonista de adrenoceptor- β_3 , un inhibidor acil coenzima A colesterol acil transferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona de tiroides, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transferencia de triglicérido microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un potenciador de receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol, un agente de supresión del apetito, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima de conversión de endotilina, un antagonista de receptor de endotilina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente hipertensivo vasodilatador, un agente bloqueante del simpático, un agente antihipertensivo que actúa centralmente, un agonista de adrenoceptor- α_2 , un agente antiplaquetas, un inhibidor de síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcanzador urinario.
- 55 28. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 27 para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada a hiperglucemia.
- 60 29. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 28 donde el ingrediente activo distinto a derivado de glucopiranosiloxipirazol según las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida; un potenciador de la secreción de una insulina, una preparación de insulina,

un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina quinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de glicógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagon, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito, y la enfermedad asociada con hiperglucemia es diabetes.

5 30. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 29 donde el ingrediente activo distinto a derivado de glucopiranosiloxipirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina quinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de glicógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagon, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito.

10 31. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 30 donde el ingrediente activo distinto al derivado de glucopiranosiloxipirazol reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de secreción de insulina y una preparación de insulina.

15 32. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 28 donde el ingrediente activo distinto a un derivado de glucopiranosiloxipirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida; un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina quinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, inhibidores de glicógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de proteína quinasa C, un antagonista de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor de factor NF- κ B de transcripción, un inhibidor de lípido peroxidasa, un inhibidor de ácido N-acetilado unido en α dipeptidasa, factor-I de crecimiento tipo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, 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, sulodexido, Y-128, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima de conversión de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina y un agente diurético, y la enfermedad asociada con hiperglucemia consiste en complicaciones diabéticas.

20 33. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 32 donde el ingrediente activo distinto a derivado de glucopiranosiloxipirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro y un antagonista de receptor de angiotensina II.

25 34. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 28 donde el ingrediente activo distinto a derivado de glucopiranosiloxipirazol según las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida; un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagon, un estimulante de receptor de insulina quinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de glicógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de glicógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagon, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista de adrenoceptor- β_3 y un supresor del apetito, y la enfermedad asociada a hiperglucemia es obesidad.

30 35. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 34 donde el ingrediente activo distinto a derivado de glucopiranosiloxipirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agonista de adrenoceptor- β_3 y un supresor del apetito.

36. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 35 donde el supresor del apetito es un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de reabsorción de monoamina, un inhibidor de reabsorción de serotonina, un estimulante de liberación de serotonina, un agonista de serotonina, un inhibidor de reabsorción de noradrenalina, un estimulante de liberación de noradrenalina, un agonista de adrenoceptor α_1 , un agonista de adrenoceptor β_2 , un agonista de dopamina, un antagonista de receptor cannabinoides, un antagonista de receptor de ácido γ -aminobutyrico, un antagonista de histamina H_3 , L-histidina, leptina, un análogo de leptina, un agonista de receptor de leptina, un agonista de receptor de melanocortina, una hormona estimulante de α -melanocito, transcripción regulada por cocaína y anfetamina, proteína de caoba, un agonista de enteroestatina, calcitonina, péptido relacionado con gen de calcitonina, bombesina, un agonista de colecistoquinina, hormona de liberación de corticotropina, un análogo de hormona de liberación de corticotropina, un agonista de hormona de liberación de corticotropina, urocortina, somatostatina, un análogo de somatostatina, un agonista de receptor de somatostatina, péptido de activación adenilato ciclase de pituitaria, factor neurotrófico derivado de cerebro, factor neurotrófico ciliar, hormona de liberación de tirotropina, neurotensina, salvagina, un antagonista de neuropéptido Y, un antagonista de péptido opioide, un antagonista de galanina, un antagonista de hormona de concentración de melanina, un inhibidor de proteína relacionada con agoutí y un antagonista de receptor de orexina.

37. Un derivado de glucopiranosilosoxipirazol (A) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la actividad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida; un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un estimulante de receptor de insulina quinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo 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 gluconeogénesis hepática, D-quiroinolitol, un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de proteína quinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor de factor NF- κ B de transcripción, un inhibidor de lípido peroxidasa, un inhibidor de ácido N-acetilado unido en α -dipeptidasa, factor-I de crecimiento tipo insulina, 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-metilhidantoina, EGB-761, bimoclomol, sulodexido, Y-128, un inhibidor de hidroximetil-glutarilo coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenoceptor- β_3 , un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona de tiroides, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transferencia de triglicérido microsomal, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un potenciador de receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima de conversión 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 centralmente, un agonista de adrenoceptor α_2 , un agente antiplaquetas, un inhibidor de síntesis de ácido úrico, un agente uricosurico y un alcalinizador urinario para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada a hiperglucemias.

45 38. Una utilización de (A) un derivado de glucopiranosiloxipirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1
a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que
consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de absorción de glucosa, una biguanida; un
potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista de receptor de glucagón, un
estimulante de receptor de insulina quinasa, un inhibidor de tripeptidilo peptidasa II, un inhibidor de dipeptidilo
50 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
gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 tipo glucagón, un
análogo de péptido-1 tipo glucagón, un agonista de péptido-1 tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un
agonista de amilina, un inhibidor de aldosa reductasa, inhibidor de la formación de productos finales de la glicación
55 avanzada, un inhibidor de proteína quinasa C, un antagonista de receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del
canal de sodio, un inhibidor de factor NF- κ B de transcripción, un inhibidor de lípido peroxidasa, un inhibidor de ácido
N-acetilado unido en α dipeptidasa, factor-I de crecimiento tipo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas,
60 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, sulodexido, Y-128, un
inhibidor de hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista de adrenoceptor-
65 β_3 , un inhibidor acil coenzima A colestero acil transferasa, probcol, un agonista de receptor de hormona de tiroides,
un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de proteína de transferencia de triglicérido
microsomal, un inhibidor de lipoxygenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de escualeno
sintasa, un potenciador de receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante
de ácido biliar, un inhibidor de cotransportador de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteína de transferencia de
éster de colesterol, un agente de supresión del apetito, un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina, un
inhibidor de endopeptidasa neutro, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de enzima de conversión
de endotelina, un antagonista de receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente

ES 2 326 158 T3

antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueante del simpático, un agente anti-hipertensivo de acción central, un agonista de adrenoceptor α_2 , un agente antiplaquetas, un inhibidor de síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y alcanizador urinario, para la manufactura de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

LISTA DE SECUENCIAS

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
 FUJIKURA, Hideki
 5 FUSHIMI, Nobuhiko
 NISHIMURA, Toshihiro
 NAKABAYASHI, Takeshi
 ISAJI, Masayuki

10 <120> DERIVADOS DE GLUCOPIRANOSILOXIPIRAZOL Y USOS FARMACÉUTICOS DE LOS MISMOS
 <130> PCT-A0138
 <150> JP 2000/403534

15 <151> 2000-12-28
 <160> 5
 <170> En versión de patente 3,0 y MS Word
 <210> 1

20 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Cebador de ADN sintético

<400> 1

30 atggaggagc acacagaggc 20

<210> 2

35 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Cebador de ADN sintético

<400> 2

45 ggcatagaag cccagagga 20

<210> 3

50 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Cebador de ADN sintético

<400> 3

60 aacctcgaga tggaggagca cacagaggc 29

<210> 4

65 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 326 158 T3

<220>
<223> Cebador de ADN sintético

5 <400> 4

aacaagcttg gcatagaagc cccagagga

29

10 <210> 5

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> péptido condensado al radical de alanina de terminal carboxilo de SGLT2 humano

20 <400> 5

Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser

1

5

10

15

25

Ala Val Asp His His His His His

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65