



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 296 180**

(51) Int. Cl.:

C07H 17/02 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05746637 .7**

(86) Fecha de presentación : **03.06.2005**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1758914**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

(54) Título: **Nuevos derivados fluoroglicosídicos, medicamentos que contienen a estos compuestos y su uso.**

(30) Prioridad: **11.06.2004 DE 10 2004 028 241**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

(73) Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

(72) Inventor/es: **Brummerhop, Harm;**
Frick, Wendelin;
Glombik, Heiner;
Plettenburg, Oliver;
Bickel, Martin;
Heuer, Hubert y
Theis, Stefan

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Nuevos derivados fluoroglicosídicos, medicamentos que contienen a estos compuestos y su uso.

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

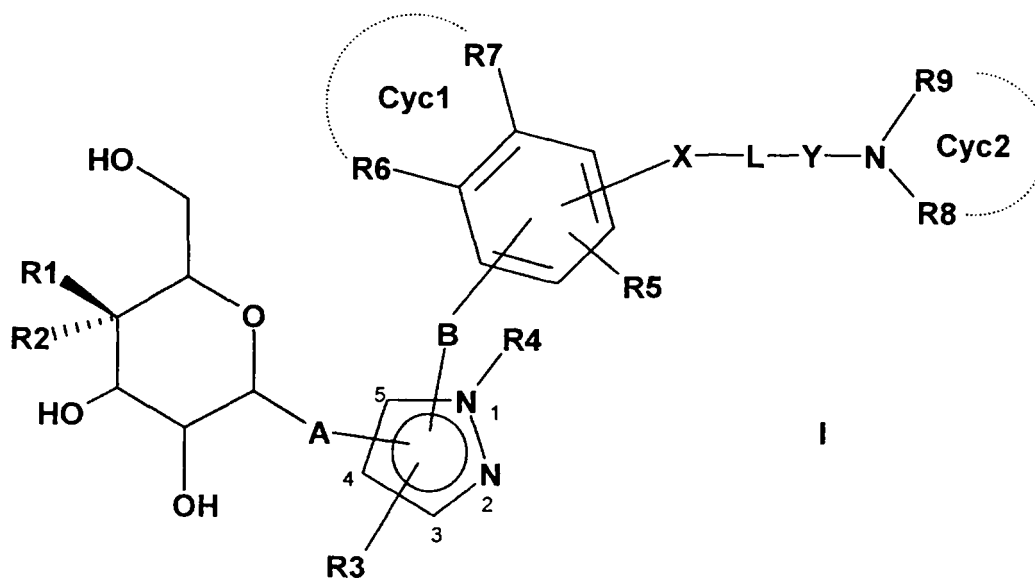
En la bibliografía han sido descritas varias clases de sustancias que tienen efecto sobre el SGLT. El modelo para todas estas estructuras ha sido el producto natural florizina. De éste se han derivado las siguientes clases, que se describen en los documentos de propiedad industrial que se indican a continuación:

- glicósidos de propiofenona de Tanabe (WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 y EP 850948)
- 2-(glucopiranosiloxi)bencilbencenos de Kissei (WO 0244192, WO 0228872, WO 03011880 y WO 0168660)
- glucopiranosiloxipirazoles de Kissei, Bristol-Myers Squibb y Ajinomoto (WO 02068440, WO 02068439, WO 0236602, WO 01016147, WO 02053573, WO 03020737, WO 03090783, WO 04014932, WO 04019958 y WO 04018491)
- O-glicósido-benzamidas de Bristol-Meyers Squibb (WO 0174835 y WO 0174834)
- glucopiranosiloxitiofenos de Aventis (WO 04007517)
- y C-aril-glicósidos de Bristol-Meyers Squibb (WO 03099836, WO 0127128 y US 2002137903).

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

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

Así, la invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la cual significan

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

A O, NH, CH₂, S o un enlace;

R3 hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-(alquilo C₁-C₆), COO(alquilo C₁-C₆), CONH₂, CONH-(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), HO-(alqueno C₁-C₆), (alqueno C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), fenilo, bencilo, (alcoxi C₁-C₆)-

ES 2 296 180 T3

carbonilo, pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alqueniilo, alquinilo y O-alquilo;

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

NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₇), fenilo, O-(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0-6, y pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo, de una a tres veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(alquilo C₁-C₆), CONH₂;

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

B alquilenilo C₀-C₁₅, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquilenilo, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, CH(OH), -CHF-, CF₂, (S=O), -(SO₂)-, -N(alquilo C₁-C₆)-, -N((alquil C₁-C₆)-fenilo)- ó -NH-;

R5, R6, R7, de manera independiente entre sí, hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(alquilo C₁-C₆), CO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₈), HO-(alquilenilo C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alqueniilo, alquinilo y O-alquilo;

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

NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), fenilo, O-(CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0-6, y pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo, de una a tres veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₈), alquilo C₁-C₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(alquilo C₁-C₆), CONH₂;

o bien

R6 y R7, junto con los átomos de C que los portan, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado Cyc1, pudiendo también haber sido reemplazados 1 ó 2 átomos de C del anillo por N, O ó S, y pudiendo opcionalmente estar sustituido Cyc1 con alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, en los cuales un grupo CH₂ puede haber sido reemplazado, en cada caso, por O, o bien estar sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₄), OCF₃;

X CO, O, NH, S, SO, SO₂ o un enlace;

L alquilenilo C₁-C₆, alqueniilenilo C₂-C₅, alquinilenilo C₂-C₅, pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH₂, en cada caso, por O ó por NH;

Y CO, NHCO, SO, SO₂, o un enlace;

R8, R9, de manera independiente entre sí, hidrógeno, SO₃H, radical de azúcar, alquilo C₁-C₆, pudiendo estar sustituidos uno o más grupos CH₂ del radical alquilo, de manera independiente entre sí, con alquilo C₁-C₆, OH, (alquilen C₁-C₆)-OH, (alqueniilen C₂-C₆)-OH, O-(radical de azúcar), OSO₃H, NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), NH (radical de azúcar), NH-SO₃H, (alquilen C₁-C₆)-NH₂, (alqueniilen C₂-C₆) NH₂, (alquilen C₀-C₆)-COOH, (alquilen C₀-C₆)-CONH₂, (alquilen C₀-C₆)-CONH(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)-SONH₂, (alquilen C₀-C₆)-SONH(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)-SO₂NH₂, (alquilen C₀-C₆)-SO₂NH(alquilo C₁-C₆), adamantilo; o bien

R8 y R9 forman, junto con el átomo de N que los porta, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, Cyc2, pudiendo estar también sustituidos uno o más grupos CH₂ del anillo con O, S, NH, NSO₃H, N-(radical de azúcar), N(alquilo C₁-C₆), pudiendo estar sustituidos uno o más grupos CH₂ del radical alquilo, de manera independiente entre sí, con alquilo C₁-C₆, OH, (alquilen C₁-C₆)-OH, (alqueniilen C₂-C₆)-OH, NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), NH-(radical de azúcar), (alquilen C₁-C₆)-NH₂, (alqueniilen C₂-C₆)-NH₂, (alquilen C₀-C₆)-COOH, (alquilen C₀-C₆)-CONH₂, (alquilen C₀-C₆)-CONH(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)-SONH₂, (alquilen C₀-C₆)-SONH(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)-SO₂NH₂, (alquilen C₀-C₆)-SO₂NH(alquilo C₁-C₆);

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 296 180 T3

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

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

Se prefieren compuestos de fórmula I, en la cual

A significa O, NH, un enlace;

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

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

B significa alquilo C₀-C₆, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquilo, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N(alquilo C₁-C₆)-, -N(alquilo C₁-C₆)-fenilo- o -NH-.

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

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

R1 es hidrógeno y

R2 es flúor;

o bien

R1 es flúor y

R2 es hidrógeno;

A es O, NH;

R3 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo;

R4 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;

B es alquilo C₀-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquilo, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂- o -NH-;

R5, R6, R7 son, de manera independiente entre sí, hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(alquilo C₁-C₆), CO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₈), HO-(alquilo C₁-C₆), (alquilo C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alqueno, alquino y O-alquilo;

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

o bien

R6 y R7 son, junto con los átomos de C que los portan, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado Cyc1, pudiendo también haber sido reemplazados 1 ó 2 átomos de C del anillo por N, O ó S, y pudiendo opcionalmente estar sustituido Cyc1 con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, en los cuales un grupo CH₂ puede haber sido reemplazado, en cada caso, por O, o bien puede estar sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₄), OCF₃;

X es CO, O, NH, un enlace;

ES 2 296 180 T3

L es alquileo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_5 , pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH_2 , en cada caso, por O ó por NH;

Y es CO, NHCO, un enlace.

5

Se prefieren en particular compuestos de fórmula I en la cual

R1 es hidrógeno;

10

R2 es flúor;

A es O;

R3 es CF_3 , metilo, isopropilo;

15

R4 es hidrógeno;

B es alquileo C_0-C_4 , pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquileo, de manera independiente entre sí, por -O-, $-(C=O)-$, $-CHF-$ ó $-CF_2-$;

20

X es CO, O, un enlace;

L es alquileo C_1-C_4 , alquilenilo C_2-C_4 , pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH_2 , en cada caso, por O o por NH;

25

Y es CO, NHCO, un enlace.

Se prefieren muy particularmente compuestos de fórmula I en la cual

30

R1 es hidrógeno;

R2 es flúor;

A es O;

35

B es $-CH_2-$;

R5 es hidrógeno, Cl, metilo, etilo, OH, CF_3 ;

40

R6, R7 son hidrógeno;

X es CO, O, un enlace;

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

45

Y es CO, NHCO, un enlace.

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

50

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

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

55

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

60

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

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

65

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

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

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

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

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de esta invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

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

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

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

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

Uso

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

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

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

Galénica

La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del uso pretendido, del modo de administración y

del estado clínico del paciente. La dosis diaria se sitúa generalmente en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Las formulaciones de dosis única que pueden ser administradas por vía oral, tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de fórmula I pueden ser empleados tal cual, pero preferiblemente son empleados en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula junto con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo en forma de un comprimido que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. Pueden estar presentes asimismo otras sustancias farmacéuticamente activas, entre ellas otros compuestos de fórmula I. Se pueden preparar las composiciones farmacéuticas de la invención mediante alguno de los métodos farmacéuticos conocidos, que consisten esencialmente en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

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

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

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

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

Combinaciones con otros medicamentos

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

1. medicamentos que disminuyen la glucosa sanguínea, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
5. ingredientes activos antiinflamatorios
6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos
7. ingredientes activos antitrombóticos
8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,

ES 2 296 180 T3

9. ingredientes activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y

10. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.

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

Son ejemplos que se pueden mencionar:

Antidiabéticos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Moduladores lipídicos

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

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

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

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

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

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con agentes que confieren volumen, preferiblemente agentes que confieren volumen insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H J; y otros, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THE RAPHY (2001 Sep Oct), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba, de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Es posible la combinación con Caromax® dentro de una preparación, o bien se pueden administrar por separado los compuestos de fórmula I y Caromax®. En relación con esto, Caromax® se puede administrar también en forma de productos alimenticios, tales como por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

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

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como, por ejemplo, AZ 242 (tesaglitazar, ácido (S)-3-(4-[2-(4-metansulfoniloxifenil)etoxi]fenil)-2-etoxipropiónico), BMS 298585 (N-[(4-metoxifenoxi)carbonil]-N-[[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi]fenil]metil]glicina) o los descritos en los documentos WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 ó WO 00/64876.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Agentes antiobesidad

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

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

En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.

En una realización adicional, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety y gastric emptying in mice" Asakawa, A, y otros, M.: Hormone y Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo hidrocloreto de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida de ácido naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo [2-(3a-bencil-2 metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo [4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4 tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo hidrocloreto de 1 (2 metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal con ácido oxálico de 3 ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina), agonistas de urocortina, β -agonistas 3 (por ejemplo hidrocloreto de 1 (4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo sal de ácido trifluoroacético con ácido {2-[4-(4-cloro-2,5 dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525)), inhibidores de la reabsorción de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (por ejemplo WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal de ácido oxálico con 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento (por ejemplo hormona del crecimiento humana), compuestos que liberan hormonas del crecimiento (éster terbutílico de ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884), moduladores de proteína desacoplante 2 ó 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach to the treatment de obesity". Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de la lipasa/amilasa (p. ej. en el documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (p.ej. en el documento WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

700 x g (15 000 rpm, rotor SS-34) durante 30 minutos. Se desechó el sobrenadante, y se rehomogeneizó el precipitado en 60 ml de tampón Tris/HCl 12 mM (pH 7,1)/manitol 60 mM, EGTA 5 mM, empleando una homogeneizadora Potter Elvehjem (Braun, Melsungen, 900 rpm, 10 golpes). La adición de 0,1 ml de solución 1 M de $MgCl_2$ y la incubación a 0°C durante 15 minutos fue seguida de nueva centrifugación a 3 000 x g durante 15 minutos. Después se centrifugó nuevamente el sobrenadante a 46 000 x g (20 000 rpm, rotor SS-34) durante 30 minutos. Se tomó el precipitado en 30 ml de tampón Tris/HEPES 20 mM (pH 7,4)/manitol 280 mM, y se resuspendió homogéneamente mediante 20 golpes en una homogeneizadora Potter Elvehjem a 1 000 rpm. Después de centrifugar a 48 000 x g (20 000 rpm, rotor SS-34) durante 30 minutos, se tomó el precipitado en 0,5 a 2 ml de tampón Tris/HEPES (pH 7,4)/manitol 280 mM (concentración final 20 mg/ml), y se resuspendió utilizando una jeringa de tuberculina con una aguja de calibre 27.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Clonación de un vector de expresión para SGLT1 humano

Se introdujo el cDNA que codifica el SGLT1 humano en el vector pcDNA4/TO (Invitrogen) mediante métodos habituales de biología molecular tales como los descritos en el texto de Sambrook y otros (Sambrook y otros, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2ª edición). La posterior determinación de la secuencia del inserto reveló una identidad completa con las bases 11 a 2005 de la secuencia de bases que codifica el SGLT1 humano, y que había sido descrita por Hediger y otros (Hediger y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 5748-5752) y depositada en la base de datos de secuencias de GenBank (número de entrada en GenBank: M24847). Las bases 11 a 2005 corresponden a la región codificadora completa del SGLT1 humano.

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

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

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

Se sembraron células CHO-TRex-hSGLT1, a una concentración de 50.000 células por pocillo, en placas de 96 pocillos para centelleo Cytostar-T (Amersham Biosciences), en el seno de medio de cultivo, y se cultivaron durante 24 horas. Se indujo la expresión del SGLT1 recombinante humano añadiendo tetraciclina 1 $\mu\text{g/ml}$ durante 24 horas más. Para los experimentos de absorción de α MDG, se lavaron las células con PBS y después se las privó de alimento (PBS suplementada con suero fetal de bovino al 10%) a 37°C durante 1 hora. Después de un paso de lavado adicional con tampón para ensayo de transporte (cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro magnésico 1 mM, cloruro cálcico 1 mM, HEPES/Tris 10 mM, pH 7,5), se incubaron las células durante 15 minutos a temperatura ambiente, tanto en ausencia como en presencia de las sustancias de prueba, a distintas concentraciones. Se diluyeron adecuadamente las sustancias de prueba en tampón para ensayo de transporte (40 $\mu\text{l/pocillo}$) partiendo de una solución madre 10 mM en dimetilsulfóxido. Se inició el ensayo añadiendo 10 μl de una mezcla de metil- α D [^3H]glucopiranosido marcado radiactivamente (Amersham) y metil- α -D-glucopiranosido sin marcar (Acros). La concentración final de metil- α D glucopiranosido en el ensayo fue 50 μM . Tras un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción añadiendo 50 $\mu\text{l/pocillo}$ de metil- α D-glucopiranosido 10 mM en tampón para ensayo de transporte (a 4°C), y se determinó la absorción de radiactividad por las células mediante un lector de microplacas de centelleo MicroBeta Scintillation Microplate Reader (Wallac). Se determinó el efecto inhibitor semi-máximo (CI_{50}) de las sustancias de prueba de la siguiente manera:

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

Valores de CI_{50} de sustancias de prueba (μM)

[determinación *in vitro* de la absorción de metil- α -D-glucopiranosido]

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

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

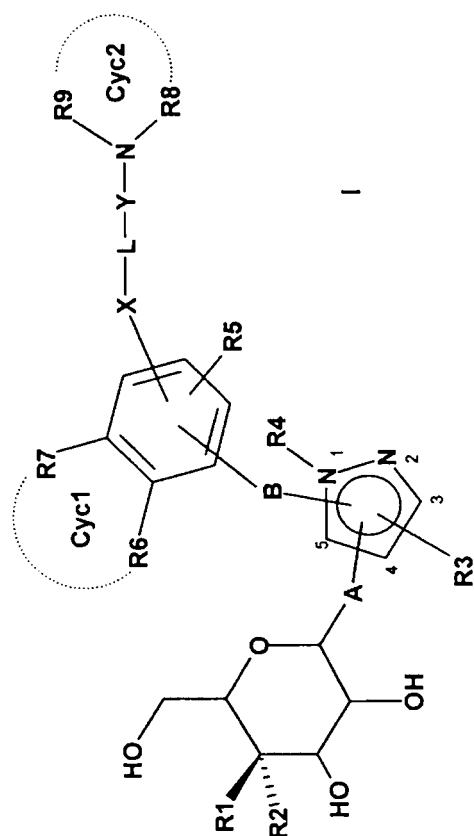
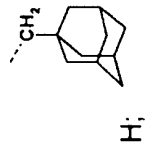
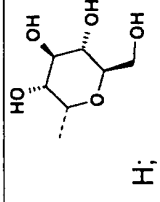


Tabla 1: Compuestos de fórmula I

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

Ej.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y	MS*	t _R [min]
13	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	534,54	1,77
14	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C H ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	548,56	1,83
15	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	520,52	1,67
16	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	535,32	1,06
17	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	496,43	1,37
18	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO	524,26	1,34
19	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	538,28	1,26
20	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	O	CH ₂	-	-CH=CH-	CO	494,28	1,10
21	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₂ OH] ₃	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	570,33	1,14
22	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	522,52	1,74
23	H	F	i-Pr	H	H	H	H	 H ₁	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	614,45	2,11
24	H	F	i-Pr	H	H	H	H	 H ₁	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	628,25	1,07
25	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[SO ₃ H]CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	615,42	1,64
26	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ SO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	603,41	1,56
27	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	588,50	1,60
28	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OSO ₃ H	O	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO	616,52	1,61

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

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

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

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

Gradiente 2: Desde el minuto 0 96% H₂O (0,05% de TFA) hasta 2,0 minutos- MeCN al 95%, y después hasta 2,4 min MeCN al 95%; después hasta MeCN al 4% a los 2,45 minutos; 1 ml/minuto; 110-1000MW; 0,4 µL (YMC J'sphere ODS H80 20X2 1,4 µ); 30°

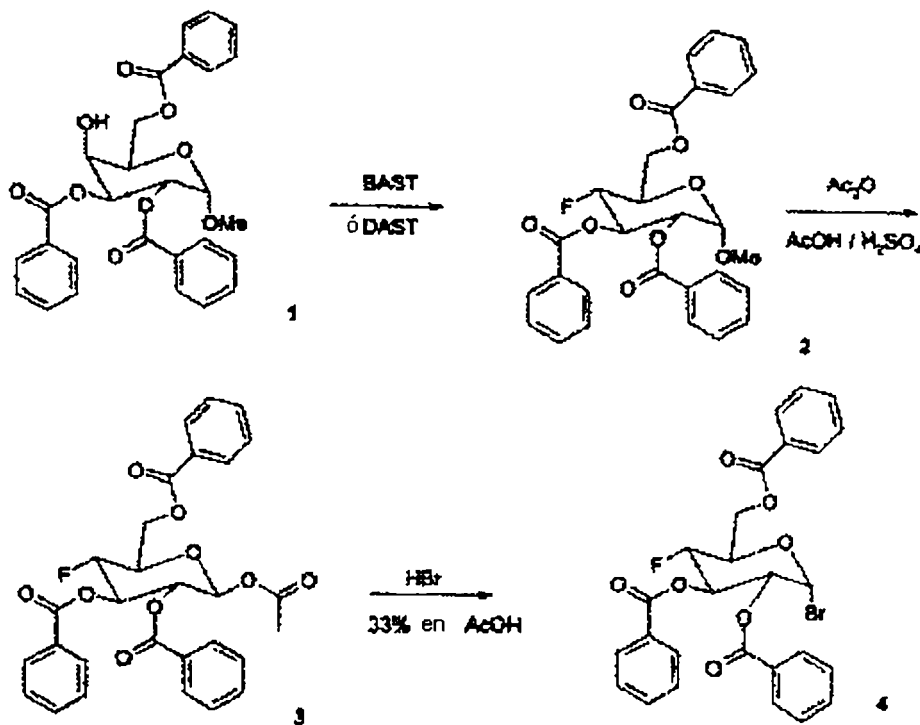
Gradiente 3: Desde el minuto 0 95% de H₂O (acetato amónico 5 mmol) hasta el minuto 3,5 a MeCN al 95%, después durante 2 minutos ACN al 95%; después en un minuto hasta MeCN al 5%; 0,5 ml/minuto; 115-1000MW; 1 µL (Merck Purospher 3 µ, 2x55 mm), 30°

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

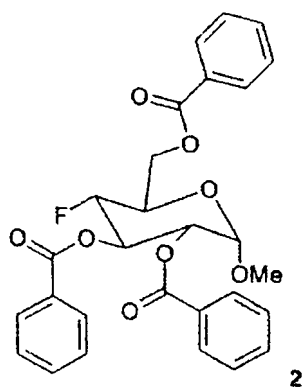
La preparación de los ejemplos se describe con detalle a continuación. Los compuestos de la invención pueden ser obtenidos de manera análoga o según los procedimientos descritos en los documentos WO 0414932 y WO 0418491.

Sección experimental

Esquema de reacción: Síntesis del α -bromoglicósido 4



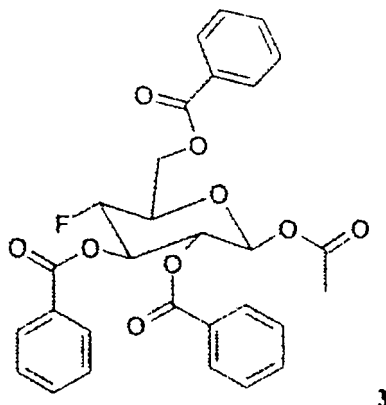
Metil 2,3,6-tri-O-benzoyl-4-fluoro-4-deoxy- α -D-glucopiranosido (2)



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

ES 2 296 180 T3

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

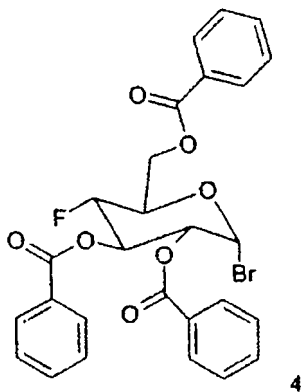


3

En 150 ml de anhídrido acético se suspenden 12,0 g del compuesto metil 2,3,6-tri-*O*-benzoil-4-fluoro-4-deoxi- α -D-glucopiranosido. Se mezclan 8,4 ml de ácido sulfúrico concentrado con 150 ml de ácido acético glacial, y se añaden a la mezcla, mientras se enfría con hielo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 60 horas. Se vierte la mezcla en solución de NaHCO₃, y se extrae esta solución con diclorometano. Se extrae con solución de NaCl la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄, y se concentra. Se recrystaliza el residuo en acetato de etilo/heptano. Se obtienen 5,97 g del producto 3 en forma de un sólido incoloro.

C₂₉H₂₅FO₉ (536,52) MS (ESI⁺) 554,15 (M+NH₄⁺)

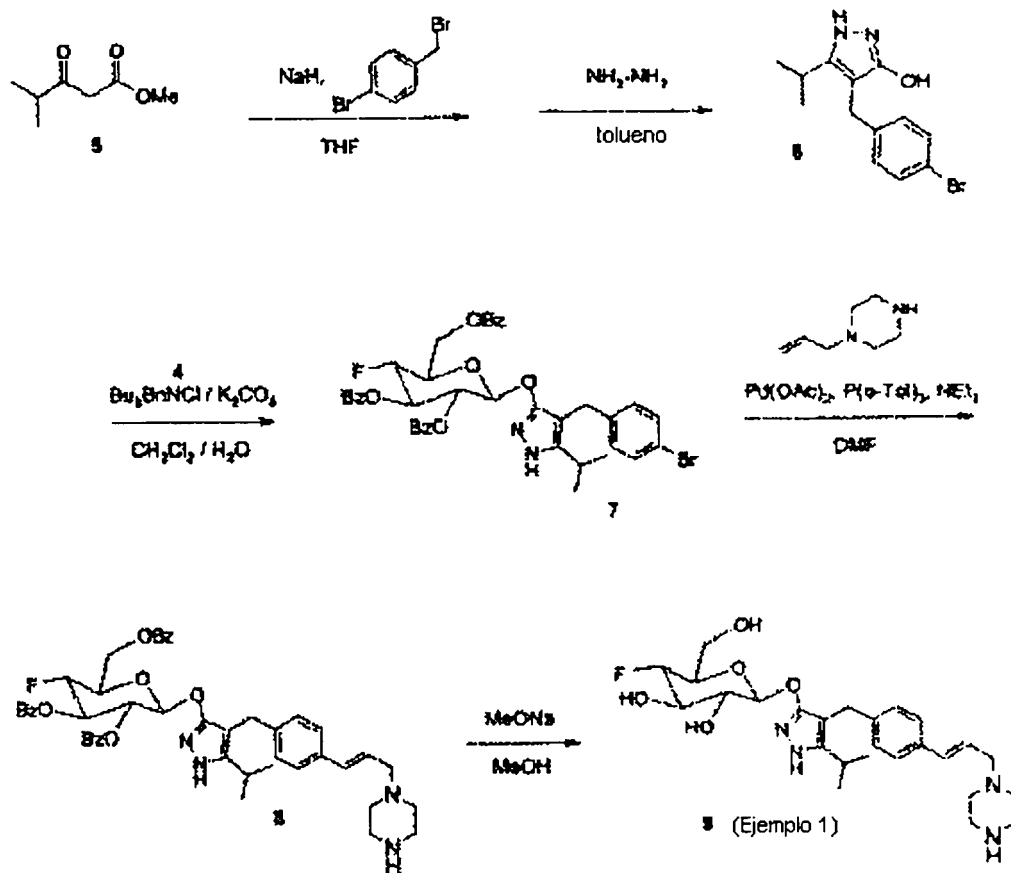
1 Bromo-4-deoxi-4-fluoro-2,3,6-tri-O-benzoil-alfa-D-glucosa (4)



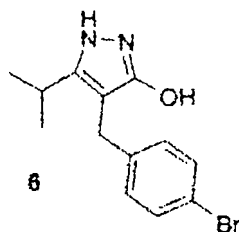
4

Se disuelven 1,44 g de 1-*O*-acetil-2,3,6-tri-*O*-benzoil-4-fluoro-4-deoxiglucosa en 20 ml de ácido bromhídrico en ácido acético glacial (al 33%), y se agitan a temperatura ambiente. Al cabo de 5 horas se vierte la mezcla sobre agua de hielo, y se extrae tres veces con diclorometano la fase acuosa. Se lava con solución saturada de cloruro sódico la fase orgánica combinada, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora a sequedad. Se filtra el producto crudo a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 70:30. Se obtienen 1,40 g del producto 4 en forma de un sólido incoloro. C₂₇H₂₂BrFO₇ (557,37) MS (ESI⁺) 574,05/576,05 (M+NH₄⁺)

Esquema de reacción I: Síntesis del Ejemplo 1

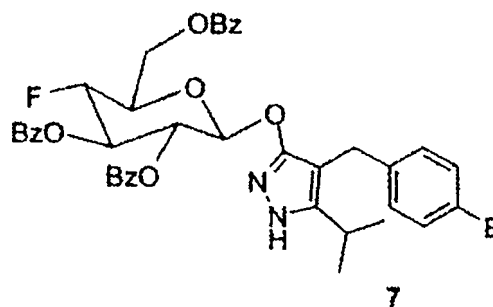


4-(4-Bromobenzyl)-5-isopropilpiraz-3-ol (6)



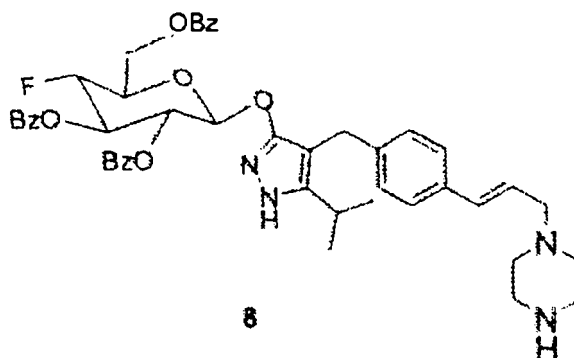
Se añaden 15,2 g de isobutirilacetato de metilo (5) a una suspensión de hidruro sódico (al 60%, 3,85 g) en 250 ml de tetrahidrofurano, mientras se enfriaba en hielo. Después se añade una solución de 20,0 g de bromuro de 4 bromobencilo en 100 ml de THF, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Tras añadir 300 ml de H₂O y 300 ml de EtOAc, se seca sobre MgSO₄ la fase orgánica, y se elimina el disolvente por evaporación en un evaporador rotatorio. Se disuelve en 120 ml de tolueno el producto crudo resultante, se mezcla con hidrato de hidrazina (8,01 g), y se calienta a reflujo, con una trampa captadora de agua, durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción hasta un volumen de 50 ml, y se enfría hasta 0°C. Se separa por filtración con succión el producto cristalizado, y se lava con heptano. Se obtienen 10,8 mg del compuesto 6, en forma de un sólido de color amarillo claro. C₁₃H₁₅BrN₂O (295,18) MS (ESI⁺ 294,04 (M+H⁺)).

Compuesto 7



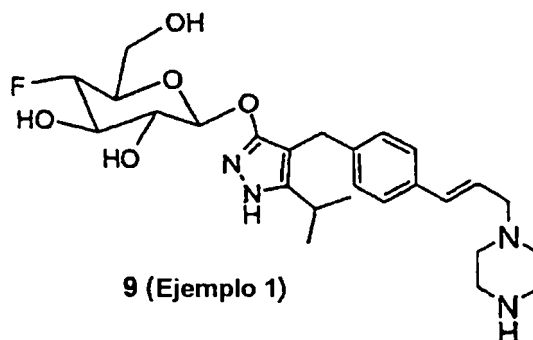
Se disuelven 530 mg de 4-(4-bromobencil)-5-isopropilpiraz-3-ol (6) y 1,50 g del bromuro 4 en 50 ml de cloruro de metileno. Se añaden sucesivamente a esta solución 1,86 g de carbonato potásico, 91 mg de bromuro de benciltriethylamonio, y 0,8 ml de agua, y después se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se transfiere la solución de reacción a un embudo de decantación, y se lava sucesivamente con agua y con solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato magnésico la fase orgánica, y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo es separado mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano). Se obtienen 193 mg de 7, en forma de un sólido incoloro. $C_{40}H_{36}BrFN_2O_8$ (771,6) MS (ESI⁺) 773,1 (M+H⁺).

Compuesto 8



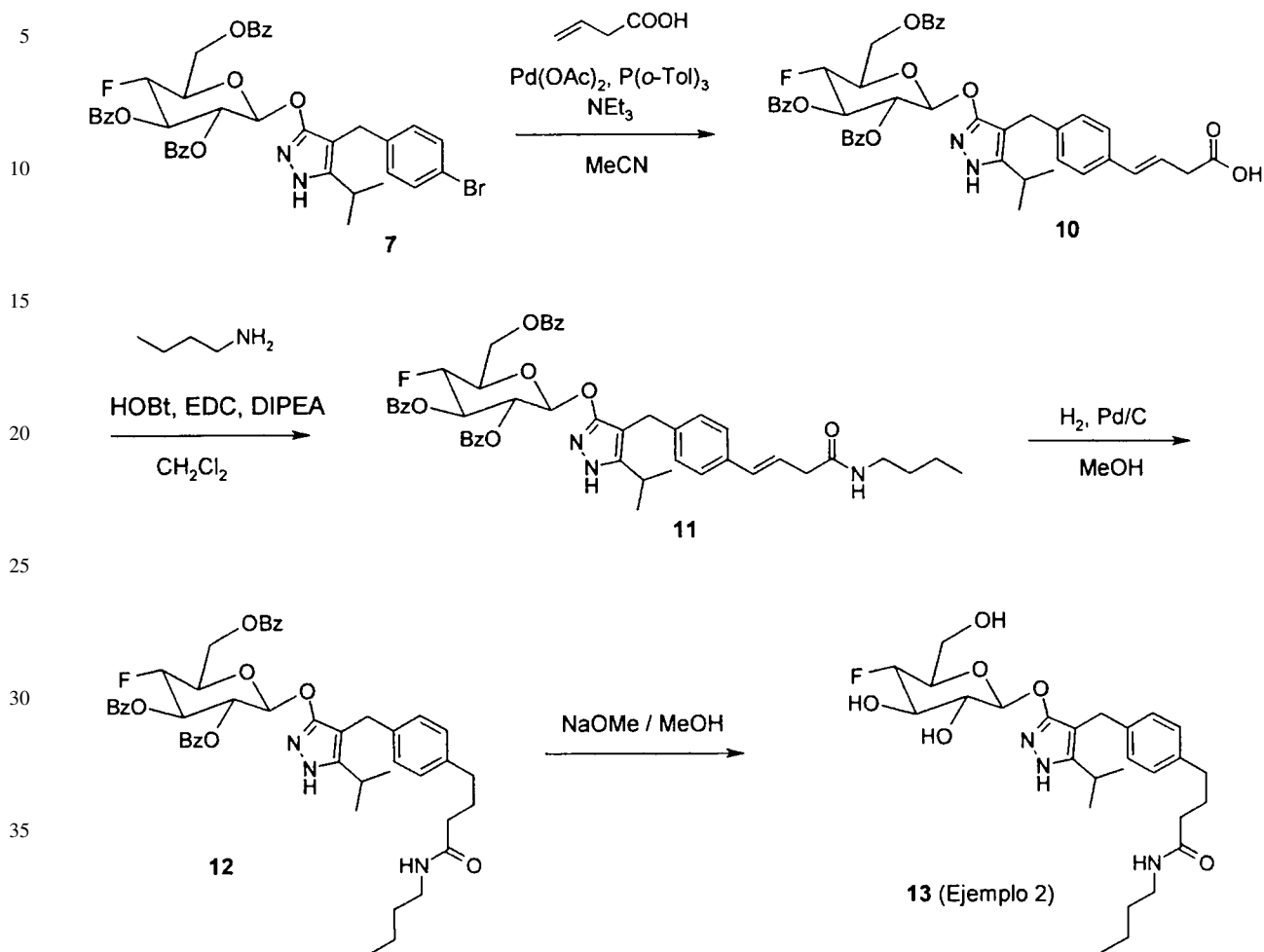
Se disuelven 193 g del glicósido 7 en 1,25 ml de DMF, y se añaden 2,3 mg de $Pd(OAc)_2$, 6,09 mg de tri-*o*-tolilfosfina, 0,25 ml de trietilamina y 84,6 ml de 1 alilpiperazina. Se calienta la mezcla de reacción en un baño de aceite a 100°C durante 18 horas. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio, y se purifica el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH). Se obtienen 117 mg del compuesto 8 en forma de una cera incolora. $C_{47}H_{49}FN_4O_8$ (816,9) MS (ESI⁺) 817,05 (M+H⁺).

Compuesto 9 (Ejemplo 1)

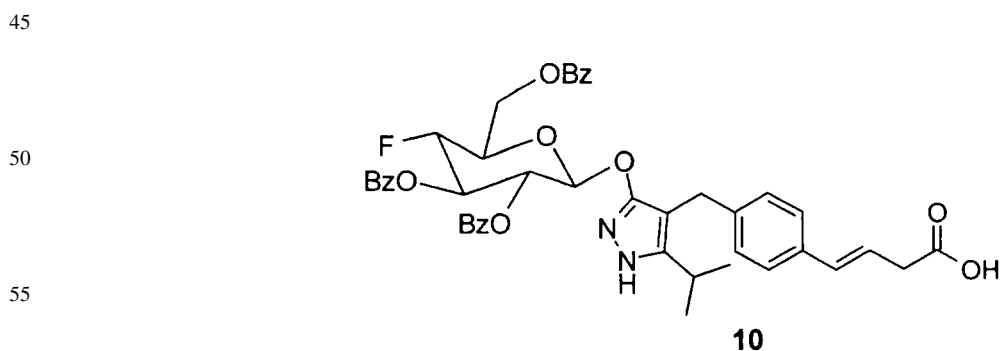


Se disponen 98 mg del glicósido 8 en 4 ml de una mezcla de metanol/agua/trietilamina (3:3:1), y se agitan a temperatura ambiente durante 48 horas. Se concentra la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol/amoníaco concentrado). Se obtienen 34 mg del compuesto 9 en forma de un sólido incoloro. $C_{26}H_{37}FN_4O_5$ (504,61) MS (ESI⁺) 505,47 (M+H⁺).

Esquema de reacción II: Síntesis del Ejemplo 2

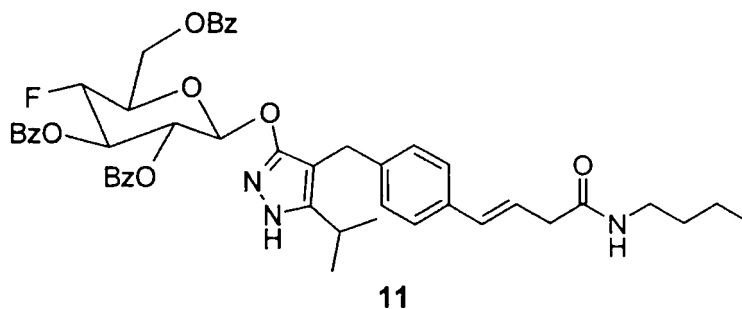


Compuesto 10



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

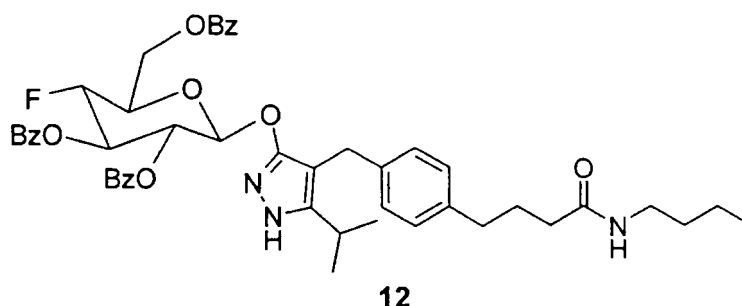
Compuesto 11



Se disuelven 100 mg de compuesto 10 en 4.00 ml de diclorometano, y se añaden 9,41 mg de n-butilamina, 119,8 mg de diisopropiletilamina, 26,1 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 30 mg de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida. Se agita la mezcla de reacción a 20°C durante 16 horas. Se lava sucesivamente la solución con 5 ml de solución de NaHCO₃, con 5 ml de ácido clorhídrico 0,2M, y con 5 ml de solución saturada de NaCl. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio y, sin más purificación, se convierte el producto crudo en el compuesto 12.

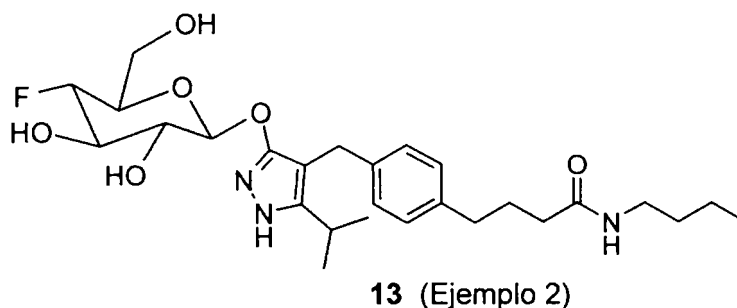
C₄₈H₅₀FN₂₃O₉ (831,9).

Compuesto 12



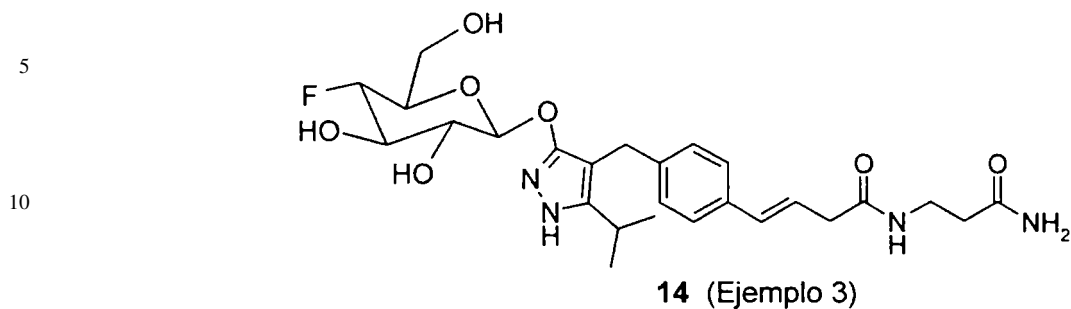
Se disuelven 82 mg de compuesto 11 en 5,00 ml de metanol, y se añaden 10,5 mg de paladio (al 10%) sobre carbón activado. Se agita la mezcla de reacción bajo una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 16 horas. Se separa por filtración el paladio sobre carbono, y se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio. No es necesaria ninguna purificación adicional sobre gel de sílice del producto crudo. Se obtienen 72 mg del compuesto 12 deseado, en forma de una cera incolora. C₄₈H₅₂FN₂₃O₉ (834,0).

Compuesto 13 (Ejemplo 2)



Se disuelven 72 mg del glicósido 12 en 10 ml de metanol, y se añaden 1,72 ml de una solución metanólica 2M de metóxido de sodio. Se agita la mezcla de reacción a 20°C durante 4 horas, y se añaden 46,2 mg de cloruro amónico. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio, y se purifica el producto crudo sobre gel de sílice (inicialmente con acetato de etilo/heptano = 5/1; y después con cloruro de metileno/metanol/amoníaco concentrado = 30/5/1). Se obtienen 24 mg del compuesto 13 en forma de un sólido incoloro. C₂₇H₄₀FN₃O₉ (521,63); MS (ESI⁺) 522,57 (M+H⁺).

Compuesto 14 (Ejemplo 3)

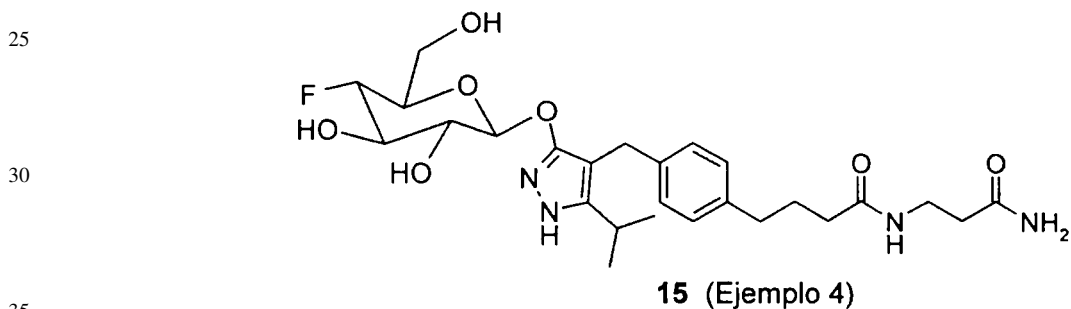


15

20

Se sintetiza el Compuesto 14 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hidrocloreuro de 3-aminopropionamida, y sin llevar a cabo la posterior hidrogenación, se obtiene el Compuesto 14 en forma de un sólido incoloro. $C_{26}H_{35}FN_4O_7$ (534,6): MS (ESI⁺) 535,44 (M+H⁺).

Compuesto 15 (Ejemplo 4)

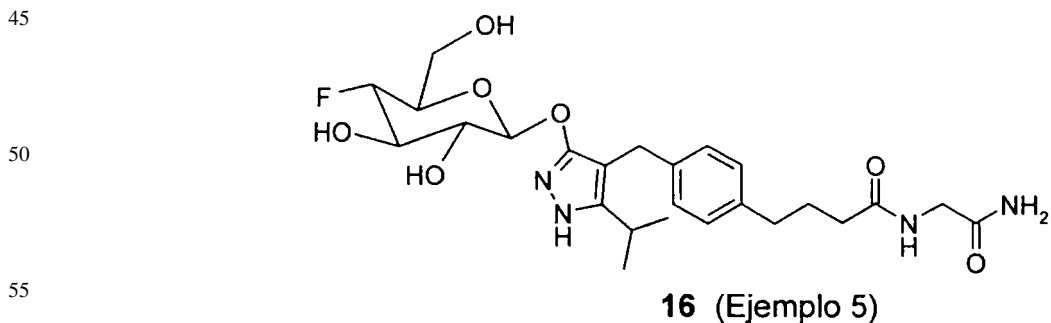


35

40

Se sintetiza el Compuesto 15 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hidrocloreuro de 3-aminopropionamida, se obtiene el Compuesto 15 en forma de un sólido incoloro. $C_{26}H_{37}FN_4O_7$ (536,6): MS (ESI⁺) 537,44 (M+H⁺).

Compuesto 16 (Ejemplo 5)



55

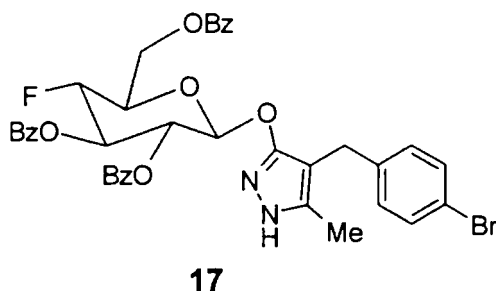
60

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

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

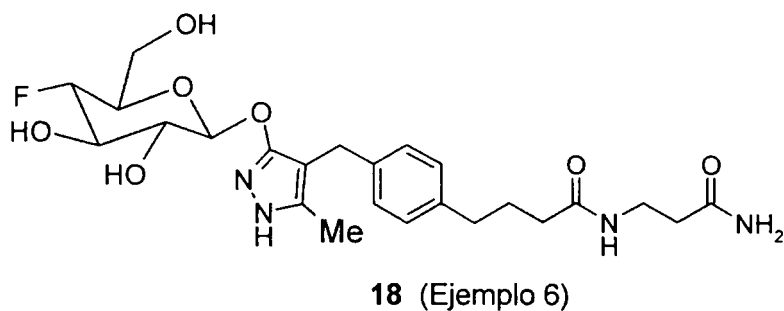
65

Compuesto 17



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

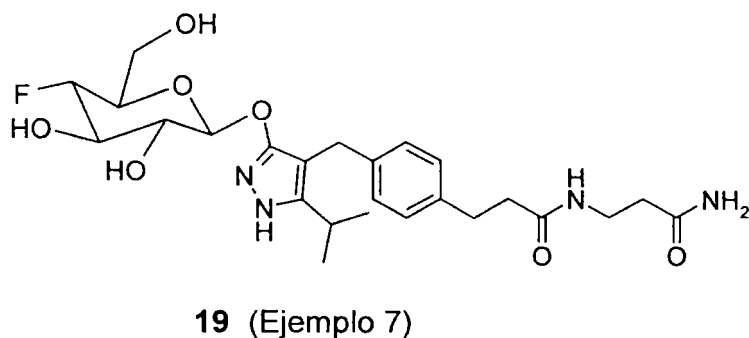
Compuesto 18 (Ejemplo 6)



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

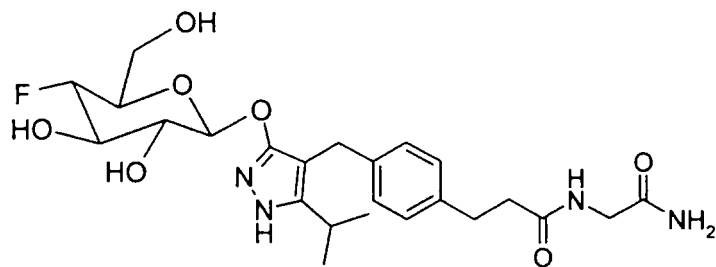
$C_{24}H_{33}FN_4O_7$ (508,6): MS (ESI⁺) 509,33 (M+H⁺).

Compuesto 19 (Ejemplo 7)



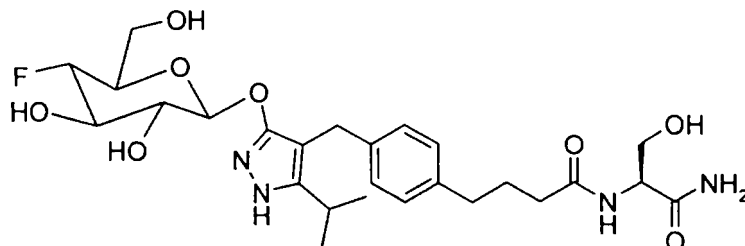
Se sintetiza el compuesto 19 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 15 (Ejemplo 4). Sin embargo, se hace reaccionar el bromocompuesto 7 con ácido acrílico en lugar de con ácido vinilacético. Se obtiene el compuesto 19 en forma de una cera incolora. $C_{25}H_{35}FN_4O_7$ (522,6): MS (ESI⁺)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

Compuesto 20 (Ejemplo 8)

**20 (Ejemplo 8)**

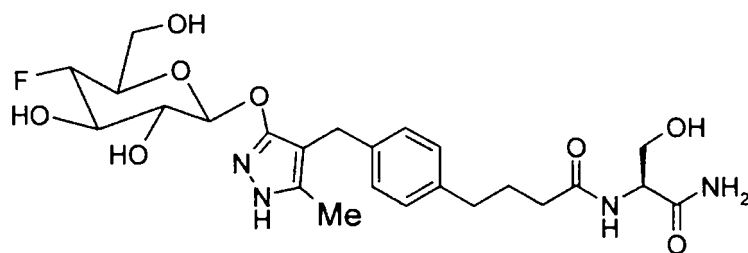
Se sintetiza el compuesto 20 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 19 (Ejemplo 7). Sin embargo, en la copulación con amida se emplea hidrócloruro de glicinamida en lugar de hidrócloruro de 3-aminopropionamida. Se obtiene el compuesto 20 en forma de una cera incolora. $C_{24}H_{33}FN_4O_7$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

Compuesto 21 (Ejemplo 9)

**21 (Ejemplo 9)**

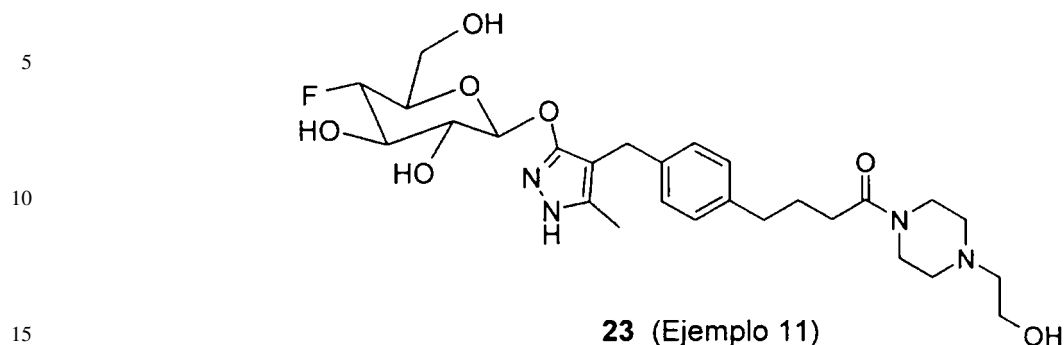
Se sintetiza el compuesto 21 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hidrócloruro de L-serinamida, se obtiene el Compuesto 21 en forma de un sólido incoloro. $C_{26}H_{37}FN_4O_8$ (552,6); MS (ESI⁺) 553,29 (M+H⁺).

Compuesto 22 (Ejemplo 10)

**22 (Ejemplo 10)**

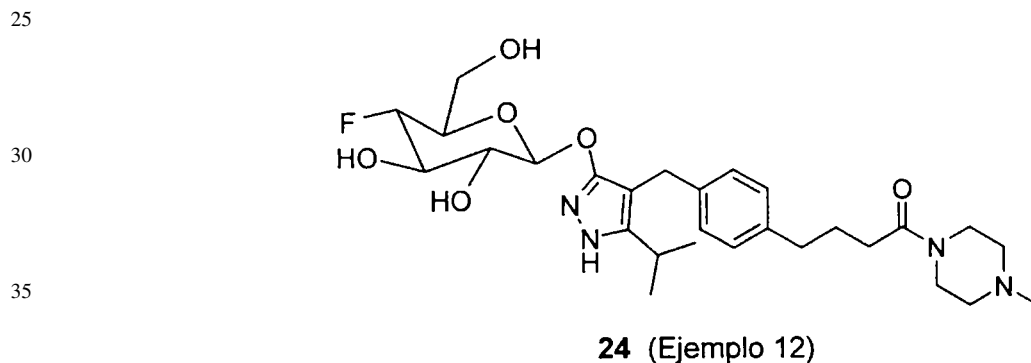
Se sintetiza el Compuesto 22 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 18 (Ejemplo 6). Partiendo del glicósido 17, que no se hace reaccionar, sin embargo, con hidrócloruro de 3-aminopropionamida, sino con hidrócloruro de L-serinamida, se obtiene el Compuesto 22 en forma de una cera incolora.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

Compuesto 23 (Ejemplo 11)



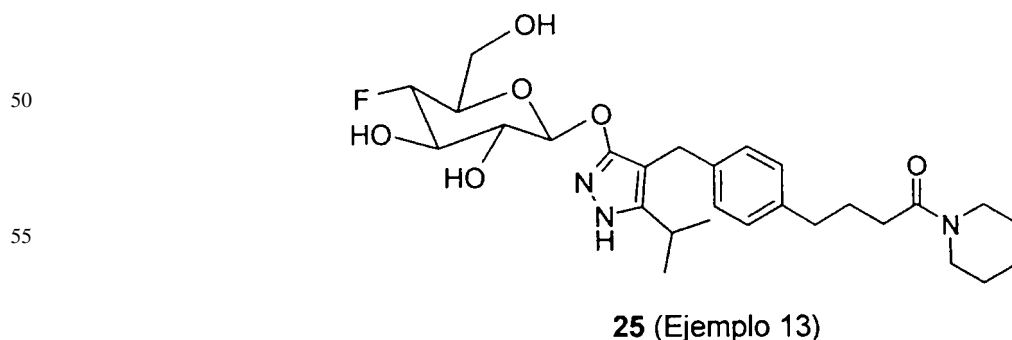
20 Se sintetiza el Compuesto 23 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 18 (Ejemplo 6). Partiendo del glicósido 17, que no se hace reaccionar, sin embargo, con hidrocloreuro de 3-aminopropionamida, sino con N-(2-hidroxietil)piperazina, se obtiene el Compuesto 23 en forma de una cera incolora. $C_{27}H_{39}FN_4O_7$ (550,6): MS (ESI⁺) 551,30 (M+H⁺).

Compuesto 24 (Ejemplo 12)



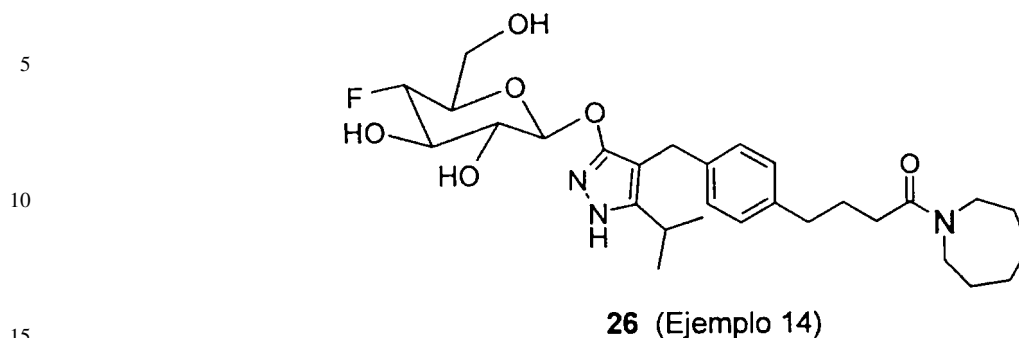
40 Se sintetiza el Compuesto 24 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con N-metilpiperazina, se obtiene el Compuesto 24 en forma de una cera incolora. $C_{28}H_{41}FN_4O_6$ (548,7): MS (ESI⁺) 549,30 (M+H⁺).

Compuesto 25 (Ejemplo 13)



60 Se sintetiza el Compuesto 25 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con piperidina, se obtiene el Compuesto 25 en forma de una cera incolora. $C_{28}H_{40}FN_3O_6$ (533,7): MS (ESI⁺) 534,54 (M+H⁺).

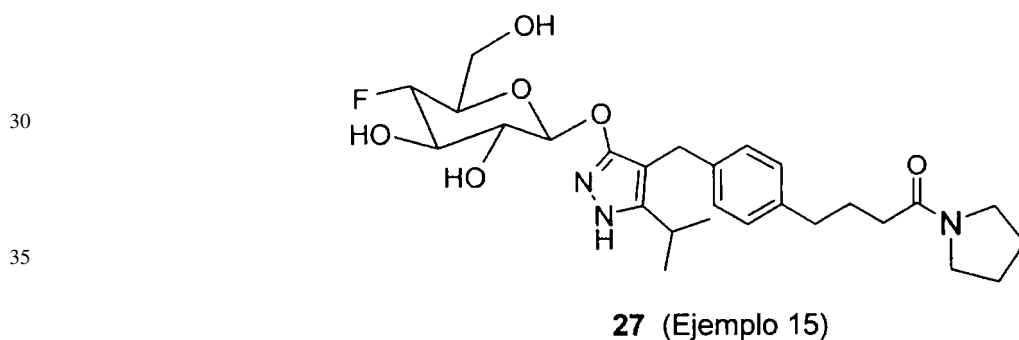
Compuesto 26 (Ejemplo 14)



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

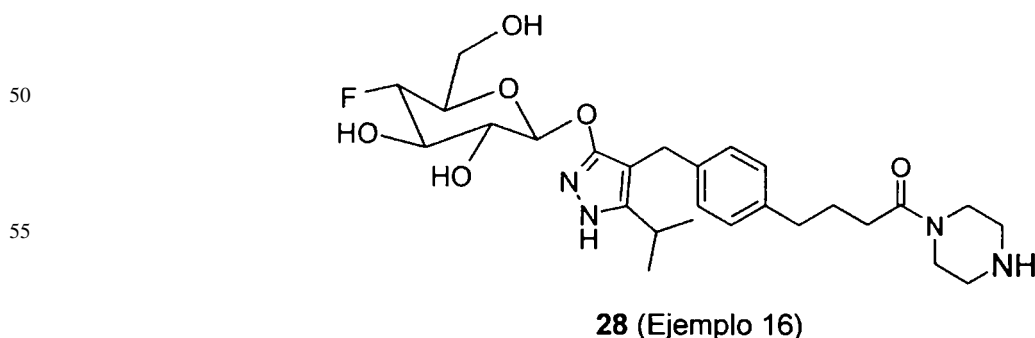
$C_{29}H_{42}FN_3O_6$ (547,7): MS (ESI⁺) 548,56 (M+H⁺).

Compuesto 27 (Ejemplo 15)



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

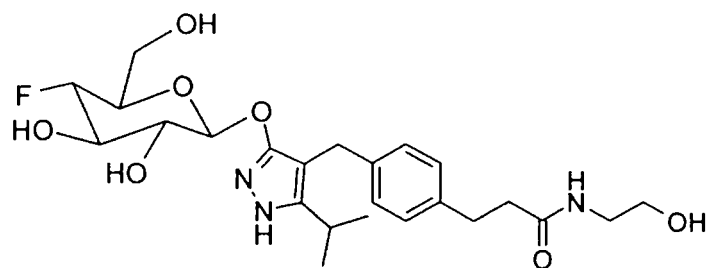
Compuesto 28 (Ejemplo 16)



Se sintetiza el Compuesto 28 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con 1-piperazincarboxilato de bencilo, se obtiene el Compuesto 28 en forma de una cera incolora. $C_{27}H_{39}FN_4O_6$ (534,6): MS (ESI⁺) 535,32 (M+H⁺).

ES 2 296 180 T3

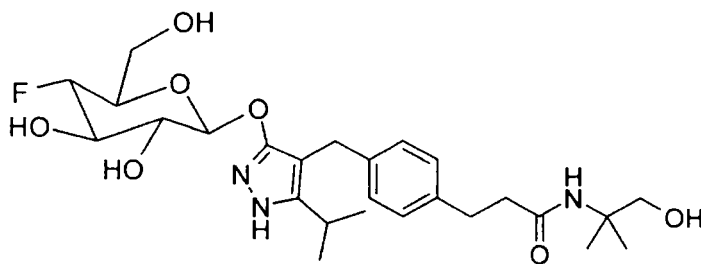
Compuesto 29 (Ejemplo 17)



29 (Ejemplo 17)

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

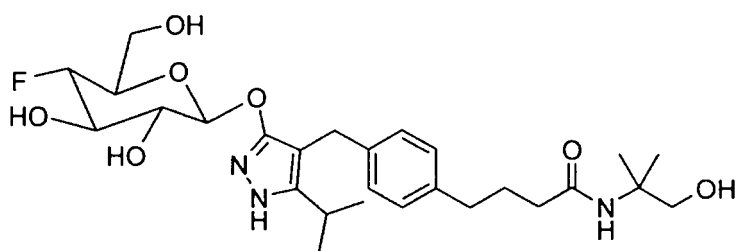
Compuesto 30 (Ejemplo 18)



30 (Ejemplo 18)

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

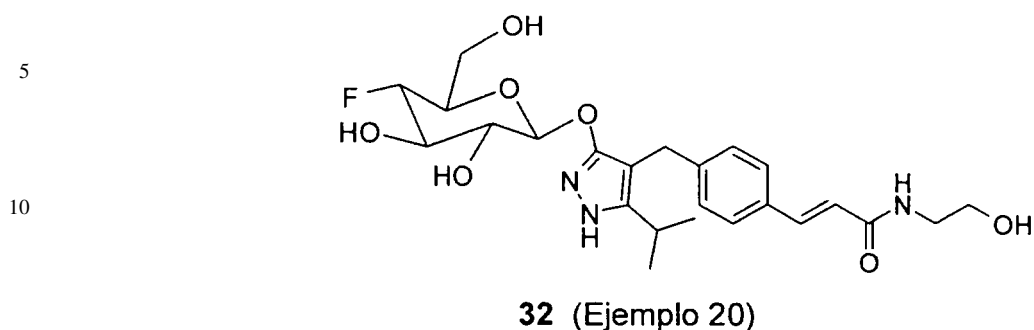
Compuesto 31 (Ejemplo 19)



31 (Ejemplo 19)

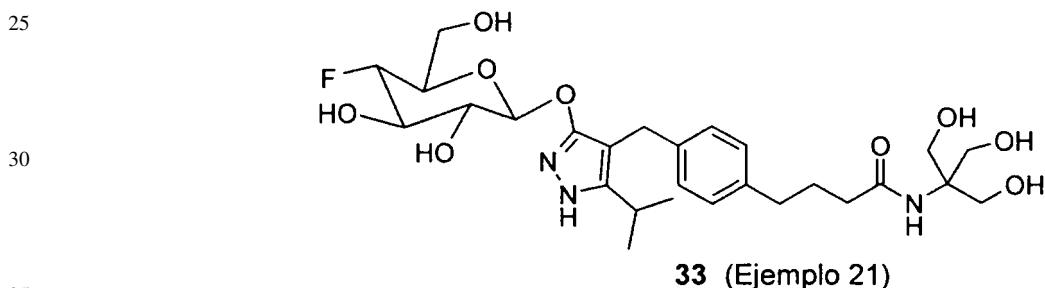
Se sintetiza el Compuesto 31 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con 2-amino-2-metil-1-propanol, se obtiene el Compuesto 31 en forma de un sólido incoloro. $C_{27}H_{40}FN_3O_7$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

Compuesto 32 (Ejemplo 20)



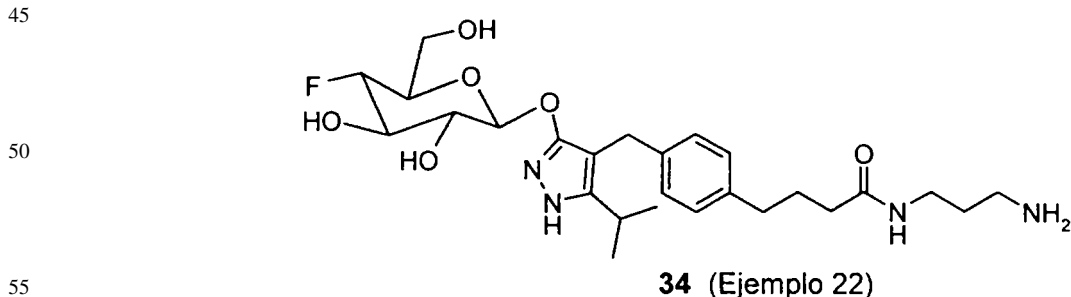
Se sintetiza el Compuesto 32 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 29 (Ejemplo 17). Sin embargo, no se lleva a cabo la etapa de hidrogenación. Se obtiene el compuesto 32 en forma de una cera incolora. $C_{24}H_{32}FN_3O_7$ (493,6): MS (ESI⁺) 494,28 (M+H⁺).

Compuesto 33 (Ejemplo 21)



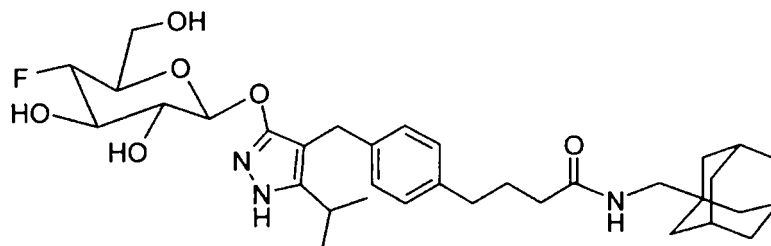
Se sintetiza el Compuesto 33 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con tris(hidroximetil)aminometano, se obtiene el Compuesto 33 en forma de un sólido incoloro. $C_{27}H_{40}FN_3O_9$ (569,6): MS (ESI⁺) 570,33 (M+H⁺).

Compuesto 34 (Ejemplo 22)



Se sintetiza el Compuesto 34 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con hidrocloreto de N-carboxi-benzoxi-1,3-diaminopropano, se obtiene el Compuesto 34 en forma de un aceite incoloro. $C_{26}H_{39}FN_4O_6$ (522,6): MS (ESI⁺) 522,52 (M+H⁺).

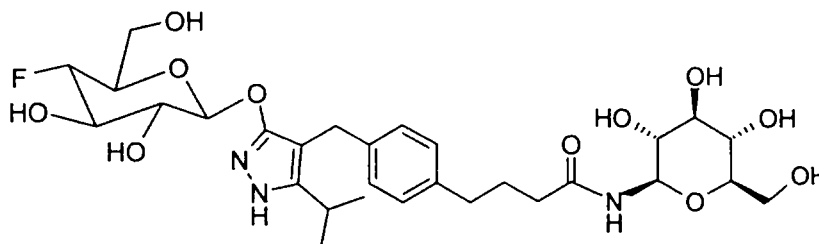
Compuesto 35 (Ejemplo 23)

**35 (Ejemplo 23)**

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

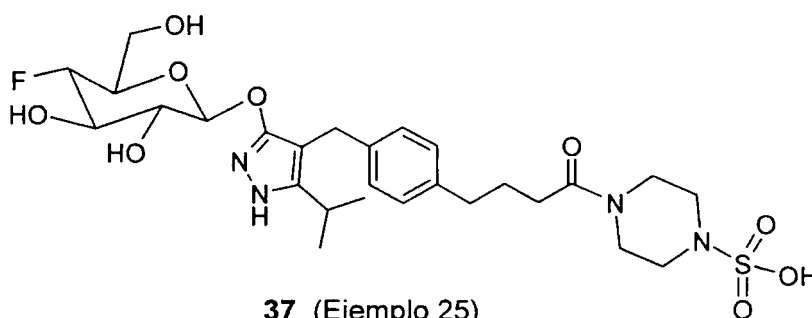
$C_{34}H_{48}FN_3O_6$ (613,8): MS (ESI⁺) 614,45 (M+H⁺).

Compuesto 36 (Ejemplo 24)

**36 (Ejemplo 24)**

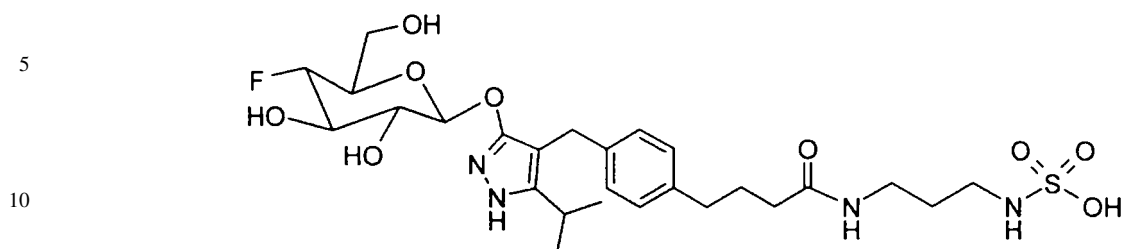
Se sintetiza el Compuesto 36 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-amino-1-deoxy-beta-D-glucosa, se obtiene el Compuesto 36 en forma de un aceite incoloro. $C_{29}H_{42}FN_3O_{11}$ (627,7): MS (ESI⁺) 628,25 (M+H⁺).

Compuesto 37 (Ejemplo 25)

**37 (Ejemplo 25)**

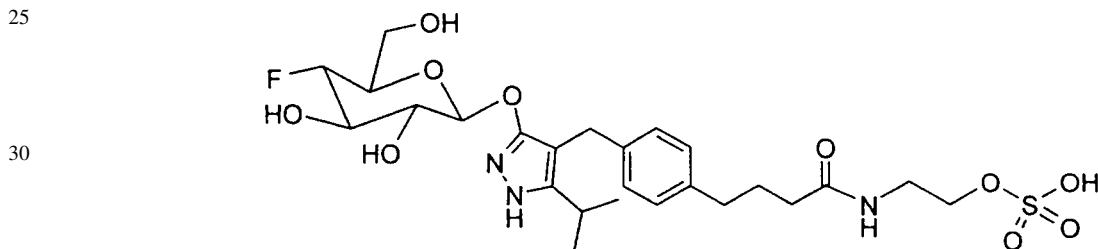
Se sintetiza el Compuesto 37 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 28 (Ejemplo 16). Sin embargo, la última etapa, la desprotección con metóxido de sodio, está precedida por la reacción con complejo de trióxido de azufre-trietilamina: esto se realiza disolviendo 63,0 mg del compuesto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

Compuesto 38 (Ejemplo 26)

**38 (Ejemplo 26)**

Se sintetiza el Compuesto 38 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 37 (Ejemplo 25). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con 1-piperazincarboxilato de bencilo, sino con hidrocloreto de N-carbobenzoxi-1,3-diaminopropano, se obtiene el Compuesto 38 en forma de una cera incolora. $C_{26}H_{39}FN_4O_9S$ (602,7): MS (ESI⁺) 603,41 (M+H⁺).

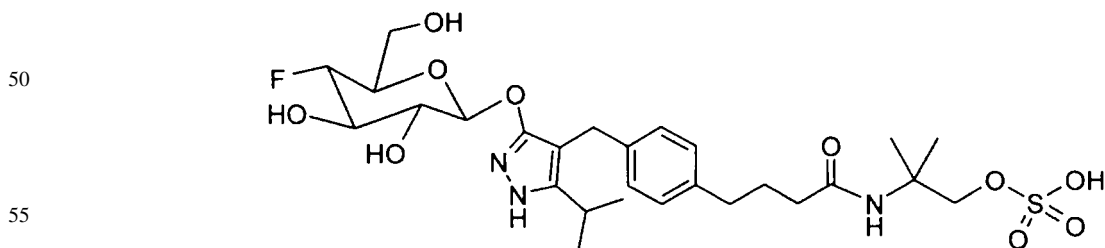
Compuesto 39 (Ejemplo 27)

**39 (Ejemplo 27)**

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

$C_{25}H_{36}FN_3O_{10}S$ (589,6): MS (ESI⁺) 588,50 (M+H).

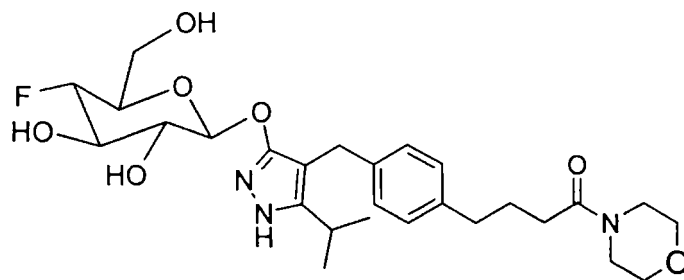
Compuesto 40 (Ejemplo 28):

**40 (Ejemplo 28)**

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

ES 2 296 180 T3

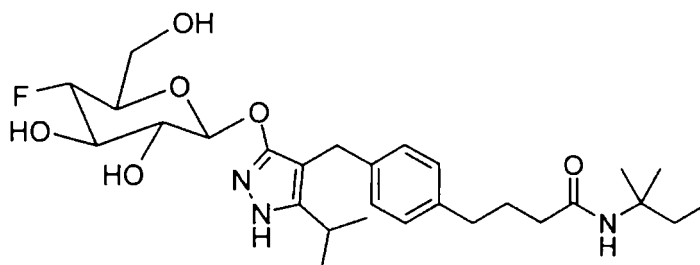
Compuesto 41 (Ejemplo 29)



41 (Ejemplo 29)

Se sintetiza el Compuesto 41 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con morfolina, se obtiene el Compuesto 41 en forma de una cera de color amarillo claro. $C_{27}H_{38}FN_3O_7$ (535,6): MS (ESI⁺) 536,48 (M+H⁺).

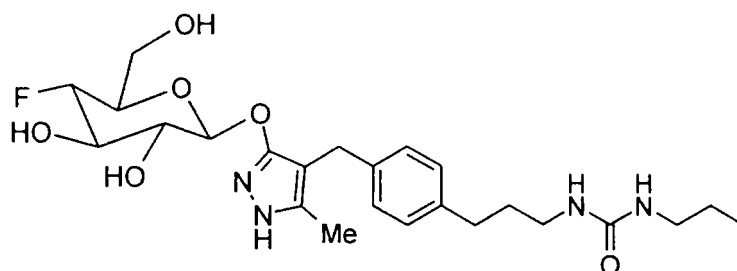
Compuesto 42 (Ejemplo 30)



42 (Ejemplo 30)

Se sintetiza el Compuesto 42 análogamente a la ruta de síntesis descrita para el Compuesto 13 (Ejemplo 2). Partiendo del glicósido 10, que no se hace reaccionar, sin embargo, con n-butilamina, sino con t-amilamina, se obtiene el Compuesto 42 en forma de una cera de color amarillo claro. $C_{28}H_{42}FN_3O_6$ (535,7): MS (ESI⁺) 536,54 (M+H⁺).

Compuesto 43 (Ejemplo 31)



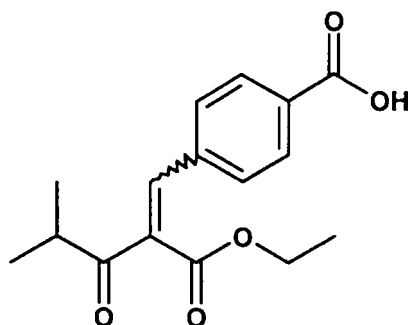
43 (Ejemplo 31)

Se disuelven 41,3 mg de 1-alil-3-propilurea en 5,00 ml de THF, se añaden 1.21 ml de una solución 0,5M de 9 BBN en tolueno, y se agita la mezcla a 20°C durante 4 horas. Después se añade una solución de 180 mg del glicósido 17 en 10,0 ml de tolueno, 7,4 mg de tri-o-tolilfosfina, 102,7 mg de fosfato potásico y 2,7 mg de Pd(OAc)₂. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C durante 3 horas. Se separa por filtración el precipitado, se lava la fase orgánica con 10 ml de agua, y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio, y se purifica el producto crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano).

Se obtienen 59 mg de un sólido incoloro, y se hacen reaccionar con metóxido sódico, análogamente a la preparación del compuesto 13 (Ejemplo 2). Se obtiene el compuesto 43 en forma de una cera incolora. $C_{24}H_{35}FN_4O_6$ (494,6) MS (ESI⁺) 494,12 (M⁺).

ES 2 296 180 T3

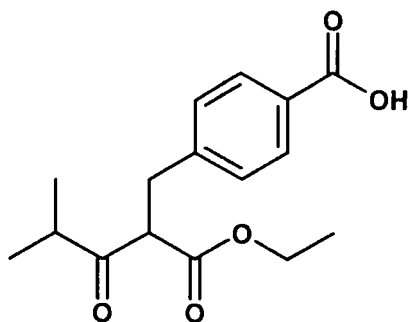
Ácido 4-(2-etoxicarbonil-4-metil-3-oxo-pent-1-enil)benzoico (mezcla de isómeros E/Z) (44)



44

Se calientan durante 6 horas 29,0 g de isobutirilacetato de etilo y 33,0 g de 4 carboxibenzaldehído, con una trampa captadora de agua. Se concentra la solución de reacción, se toma en acetato de etilo, y se extrae con solución de cloruro amónico de 20% de riqueza, y con solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato magnésico la fase orgánica, se concentra, y se hace continuar reaccionando directamente para dar 45. Se obtienen 50,0 g de un aceite. $C_{16}H_{18}O_5$ (290,3): MS(ESI⁺): 291,1 (M+H)⁺, t_R = 1,42 minutos (gradiente 2).

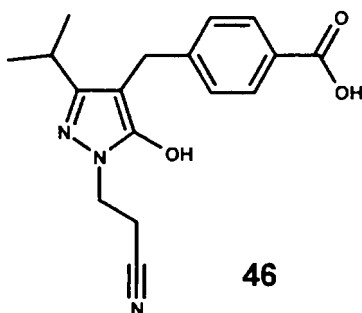
Ácido 4-(2-etoxicarbonil-4-metil-3-oxo-pentil)benzoico (45)



45

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

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



46

5

10

15



47

30

35

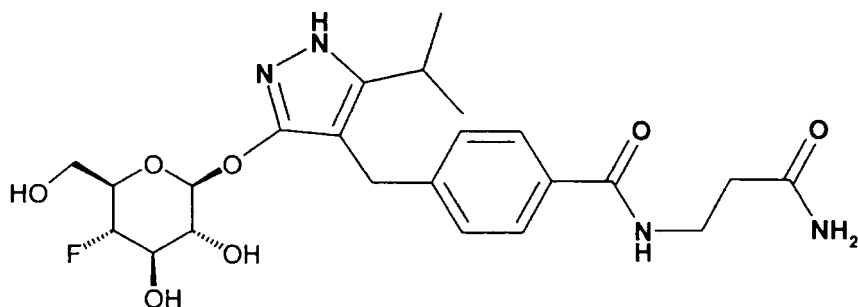


48

50

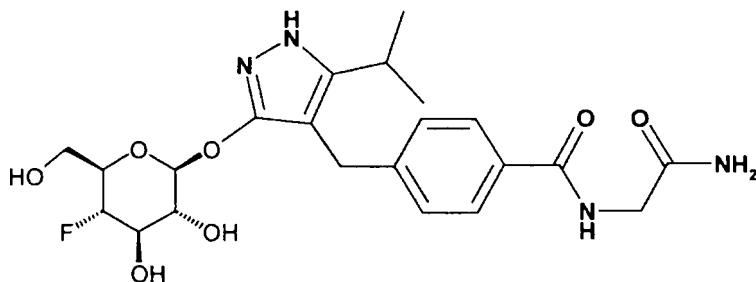
65

Compuesto 49 (Ejemplo 32)

**49 (Ejemplo 32)**

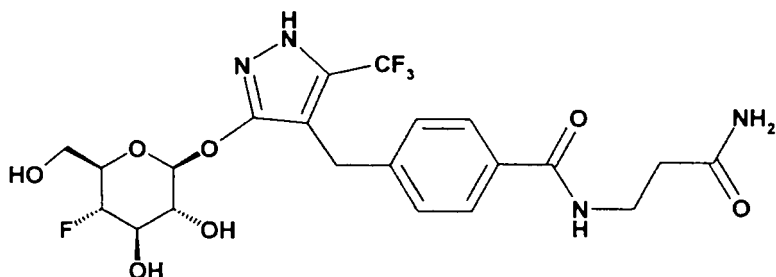
Se disuelven 200 mg de compuesto 48 en 15 ml de THF, y se enfrían, bajo argón, hasta -78°C. Se añaden lentamente, a través de un septum, 0,81 ml de solución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1M en hexano). Al cabo de 30 minutos se añaden 2 ml de una solución de cloruro amónico de 20% de riqueza,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

Compuesto 50 (Ejemplo 33)

**50 (Ejemplo 33)**

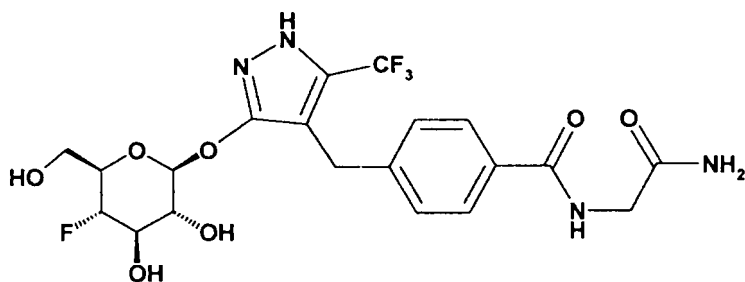
Se sintetiza el Compuesto 50 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 49 (Ejemplo 32). Sin embargo, en lugar de β -alaninamida se emplea hidrocloreuro de glicinamida. Se obtiene el Compuesto 50 en forma de un sólido incoloro. $C_{22}H_{29}FN_4O_7$ (480,5); MS (ESI⁺) 481,19 (M+H⁺).

Compuesto 51 (Ejemplo 34)

**51 (Ejemplo 34)**

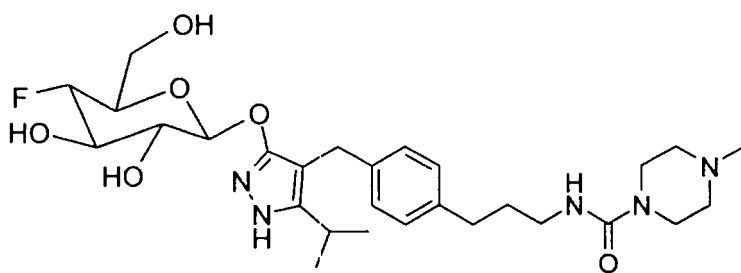
Se sintetiza el Compuesto 51 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 49 (Ejemplo 32). Sin embargo, se emplea como material de partida 4,4,4-trifluoroacetoacetato en lugar de isobutilacetato de etilo. Se obtiene el Compuesto 51 en forma de un sólido incoloro. $C_{21}H_{24}F_4N_4O_7$ (520,4);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

Compuesto 52 (Ejemplo 35)

**52 (Ejemplo 35)**

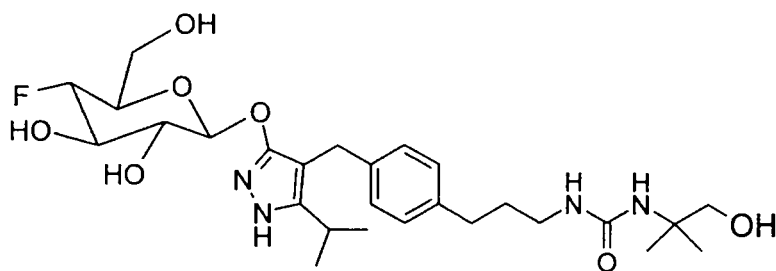
Se sintetiza el Compuesto 52 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 50 (Ejemplo 33). Sin embargo, se emplea como material de partida 4,4,4-trifluoroacetato en lugar de isobutilacetato de etilo. Se obtiene el Compuesto 52 en forma de un sólido incoloro. $C_{20}H_{22}F_4N_4O_7$ (506,4):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

Compuesto 53 (Ejemplo 36)

**53 (Ejemplo 36)**

Se sintetiza el Compuesto 53 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 43 (Ejemplo 31), pero se emplea 1-(N-metilpiperazin)-3-alilurea como material de partida en lugar de 1-alil-3-propilurea, y se emplea el glicósido 7 en lugar del glicósido 17. Se obtiene el Compuesto 53 en forma de un sólido incoloro. $C_{28}H_{42}FN_5O_6$ (563,7).

Compuesto 54 (Ejemplo 37)

**54 (Ejemplo 37)**

Se sintetiza el Compuesto 54 análogamente a la síntesis descrita para el Compuesto 43 (Ejemplo 31), pero se emplea 1-(N-metilpiperazin)-3-alilurea como material de partida en lugar de 1-alil-3-propilurea, y se emplea el glicósido 7 en lugar del glicósido 17. Se obtiene el Compuesto 54 en forma de un sólido incoloro. $C_{27}H_{41}FN_4O_7$ (552,7).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I

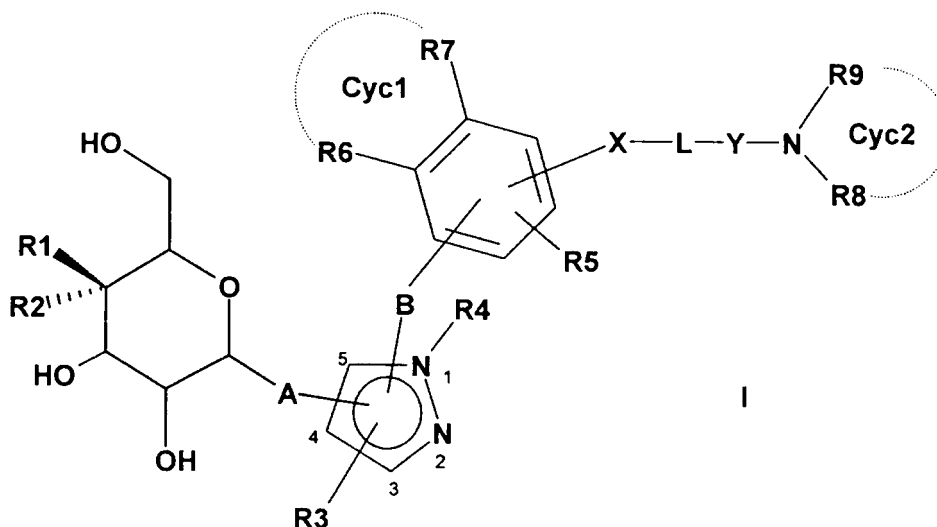
5

10

15

20

25



I

en la cual

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

30

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

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

35

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

40

NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₇), fenilo, O (CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0-6, y pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo, de una a tres veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(alquilo C₁-C₆), CONH₂;

45

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

50

B significa alquilenilo C₀-C₁₅, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquilenilo, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N(alquilo C₁-C₆)-, -N((alquil C₁-C₆)-fenilo)- ó -NH-;

55

R5, R6, R7 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(alquilo C₁-C₆), CO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₈), HO-(alquilen C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y O-alquilo;

60

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

65

NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), fenilo, O (CH₂)₆-fenilo, pudiendo tener o un valor de 0-6, y pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo, de una a tres veces, con F, Cl, Br, I, OH,

ES 2 296 180 T3

CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(alquilo C₁-C₈), alquilo C₁-C₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(alquilo C₁-C₆), CONH₂;

o bien

5 R6 y R7 significan, junto con los átomos de C que los soportan, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado Cyc1, pudiendo también haber sido reemplazados 1 ó 2 átomos de C del anillo por N, O ó S, y pudiendo opcionalmente estar sustituido Cyc1 con alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, en los cuales un grupo CH₂ puede haber sido reemplazado, en cada caso, por O, o bien estar sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₄), OCF₃;

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

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

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

20 R8, R9 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, SO₃H, radical de azúcar, alquilo C₁-C₆, pudiendo estar sustituidos uno o más grupos CH₂ del radical alquilo, de manera independiente entre sí, con alquilo C₁-C₆, OH, (alquilen C₁-C₆)-OH, (alquenilen C₂-C₆)-OH, O-(radical de azúcar), OSO₃H, NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), NH (radical de azúcar), NH-SO₃H, (alquilen C₁-C₆)-NH₂, (alquenilen C₂-C₆)-NH₂, (alquilen C₀-C₆)-COOH, (alquilen C₀-C₆)-CONH₂, (alquilen C₀-C₆)-CONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)-SONH₂, (alquilen C₀-C₆)-SONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)-SO₂NH₂, (alquilen C₀-C₆)-SO₂NH-(alquilo C₁-C₆), adamantilo; o bien

30 R8 y R9 significan, junto con el átomo de N que los soporta, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, Cyc2, pudiendo estar también sustituidos uno o más grupos CH₂ del anillo con O, S, NH, NSO₃H, N-(radical de azúcar), N-(alquilo C₁-C₆), pudiendo estar sustituidos uno o más grupos CH₂ del radical alquilo, de manera independiente entre sí, con alquilo C₁-C₆, OH, (alquilen C₁-C₆)-OH, (alquenilen C₂-C₆)-OH, NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆), NH-(radical de azúcar), (alquilen C₁-C₆)-NH₂, (alquenilen C₂-C₆)-NH₂, (alquilen C₀-C₆)-COOH, (alquilen C₀-C₆)-CONH₂, (alquilen C₀-C₆)-CONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)-SONH₂, (alquilen C₀-C₆)-SONH-(alquilo C₁-C₆), (alquilen C₀-C₆)-SO₂NH₂, (alquilen C₀-C₆)-SO₂NH-(alquilo C₁-C₆);

35 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

40 A significa O, NH, un enlace;

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

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

50 B significa alquilenos C₀-C₆, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquilenos, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, CH(OH)-, -CHF-, -CF₂-, -(S=O)-, -(SO₂)-, -N(alquilenos C₁-C₆)-, -N(alquilen C₁-C₆)-fenileno- ó -NH-.

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

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

60 R1 significa hidrógeno y

R2 significa flúor;

o bien

65 R1 significa flúor y

R2 significa hidrógeno;

ES 2 296 180 T3

- A significa O, NH;
- R3 significa hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo;
- R4 significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;
- B significa alquileo C₀-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquileo, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF₂- ó -NH-;
- R5, R6, R7 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO (alquilo C₁-C₆), CO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-(alquilo C₁-C₈), HO-(alquileo C₁-C₆), (alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), pudiendo haber sido reemplazados por flúor uno, más de uno, o todos los hidrógenos de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y O-alquilo;
- NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-CO-(alquilo C₁-C₆),
o bien
- R6 y R7 significan, junto con los átomos de C que los soportan, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado Cyc1, pudiendo también haber sido reemplazados 1 ó 2 átomos de C del anillo por N, O ó S, y pudiendo opcionalmente estar sustituido Cyc1 con al-quilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, en los cuales un grupo CH₂ puede haber sido reemplazado, en cada caso, por O, o bien estar sustituido con H, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, COO(alquilo C₁-C₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₄), OCF₃;
- X significa CO, O, NH, un enlace;
- L significa alquileo C₁-C₆, alquenileo C₂-C₅, pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH₂, en cada caso, por O ó por NH;
- Y significa CO, NHCO, un enlace.
5. Compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4, en la cual
- R1 significa hidrógeno;
- R2 significa flúor;
- A significa O;
- R3 significa CF₃, metilo, isopropilo;
- R4 significa hidrógeno;
- B significa alquileo C₀-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o más átomos de C del radical alquileo, de manera independiente entre sí, por -O-, -(C=O)-, -CHF- ó -CF₂-;
- X significa CO, O, un enlace;
- L significa alquileo C₁-C₄, alquenileo C₂-C₄, pudiendo haber sido reemplazados uno o dos grupos CH₂, en cada caso, por O ó por NH;
- Y significa CO, NHCO, un enlace.
6. Compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, en la cual
- R1 significa hidrógeno;
- R2 significa flúor;
- A significa O;
- B significa -CH₂-;
- R5 significa hidrógeno, Cl, metilo, etilo, OH, CF₃;

R6, R7 significan hidrógeno;

X significa CO, O, un enlace;

5 L significa alquileo C₁-C₃, alquenileno C₂-C₃, pudiendo haber sido reemplazado un grupo CH₂, en cada caso, por O ó por NH;

Y significa CO, NHCO, un enlace.

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

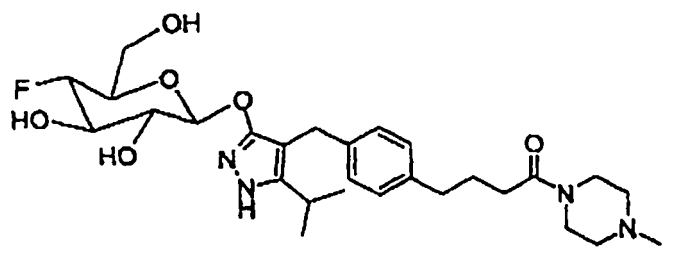
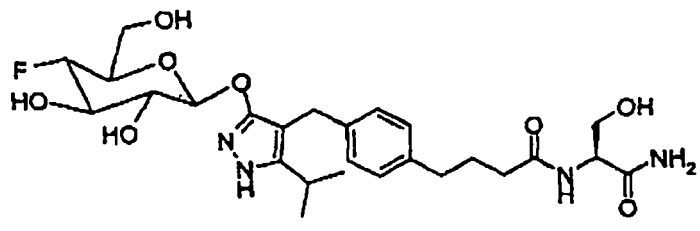
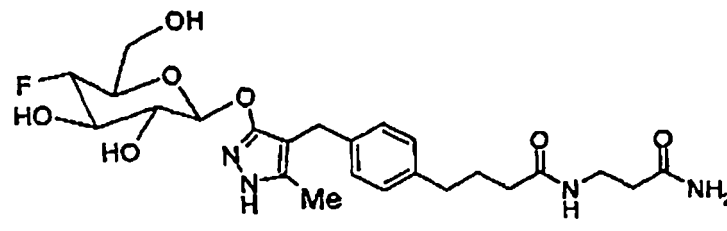
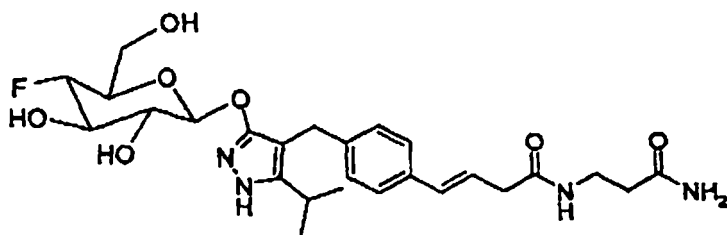
8. Compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, en la cual

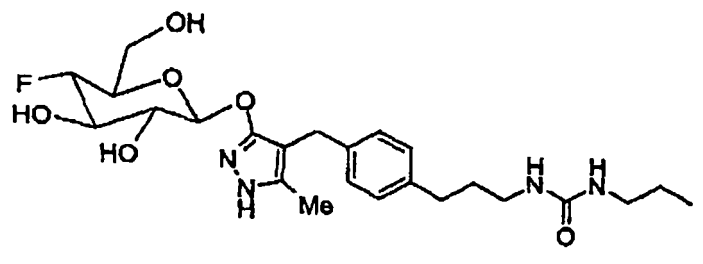
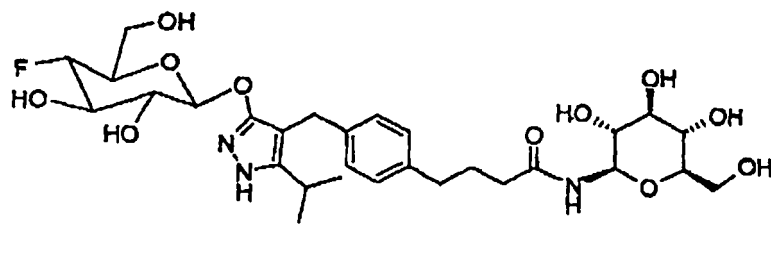
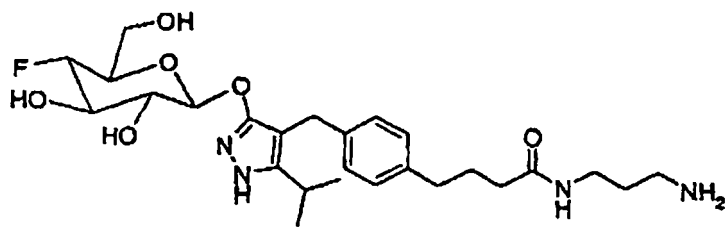
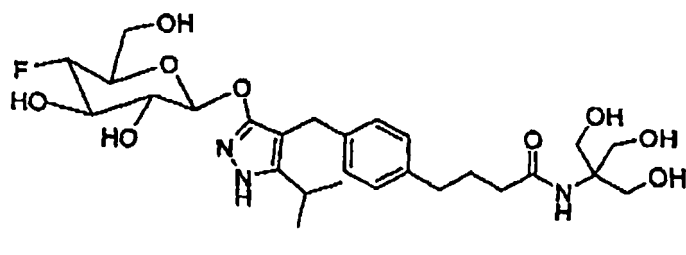
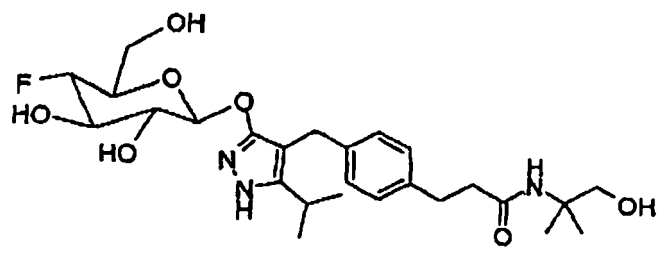
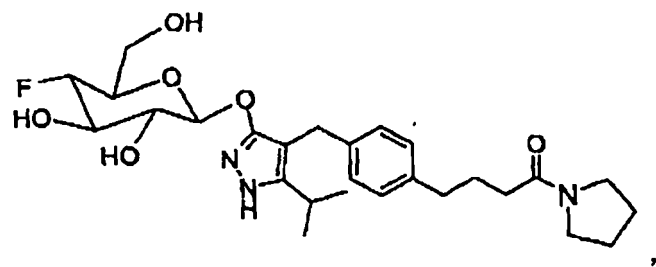
15 R8, R9 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, SO₃H, radical de azúcar, alquilo C₁-C₄, pudiendo estar el radical alquilo sustituido una o más veces, de manera independiente entre sí, con alquilo C₁-C₂, OH, (alquilen C₁-C₂)-OH, OSO₃H, NH₂, CONH₂, SO₂NH₂, NH-SO₃H, adamantilo;

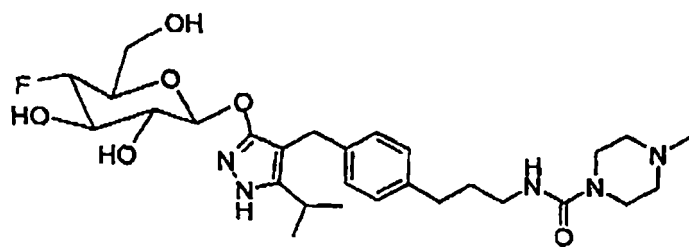
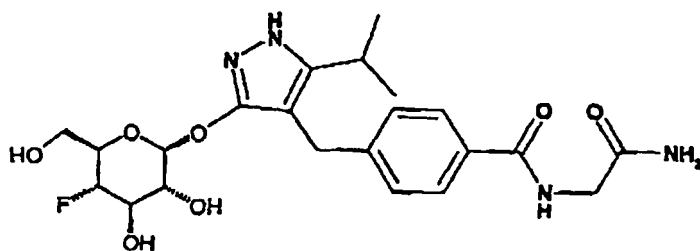
o bien

20 R8 y R9 significan, junto con el átomo de N que los soporta, un anillo de 5 a 7 eslabones, saturado, Cyc2, seleccionado del grupo de piperazina, que puede estar sustituida en N con alquilo C₁-C₂, (alquilen C₁-C₂)-OH ó SO₃H, piperidina, azepano, pirrolidina o morfolina.

25 9. Compuestos seleccionados del grupo







así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Medicamento que contiene uno o más de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9.

11. Medicamento que contiene uno o más de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más ingredientes activos que disminuyen la glucosa sanguínea.

12. Uso de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para producir un medicamento.

13. Uso de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para producir un medicamento para tratar la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2.

14. Uso de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para producir un medicamento para disminuir la glucosa sanguínea.

15. Uso de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con al menos otro ingrediente activo que disminuye la glucosa sanguínea, para producir un medicamento para tratar la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2.

16. Uso de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con al menos otro ingrediente activo que disminuye la glucosa sanguínea, para producir un medicamento para disminuir la glucosa sanguínea.

17. Procedimiento para producir un medicamento que contiene uno o más de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque el ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéuticamente adecuado, y esta mezcla se convierte en una forma adecuada para la administración.