



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 743**

51 Int. Cl.:
C07H 7/04 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05821489 .1**
96 Fecha de presentación : **15.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1828216**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, medicamentos que contienen a este tipo de compuestos, su uso y procedimiento para su fabricación.**

30 Prioridad: **16.12.2004 DE 10 2004 061 145**
09.02.2005 EP 05002628

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Eckhardt, Matthias;**
Himmelsbach, Frank;
Eickelmann, Peter;
Barsoumian, Edward Leon y
Thomas, Leo

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

Derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, medicamentos que contienen a este tipo de compuestos, su uso y procedimiento para su fabricación.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo o derivados de los mismos, incluyendo los tautómeros, los estereoisómeros o las mezclas de los mismos, y las sales de los mismos. La invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de acuerdo con la invención así como al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos metabólicos. Además, la invención se refiere a procesos para preparar una composición farmacéutica así como un compuesto de acuerdo con la invención.

En la bibliografía, se proponen compuestos que tienen un efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2 para el tratamiento de enfermedades, particularmente de la diabetes.

Por las publicaciones de las solicitudes internacionales WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2004/080990, WO 2004/013118, WO2004/052902, WO 2004/052903, solicitud de Estados Unidos US 2003/0114390 y WO 2005/092877, se conocen grupos aromáticos sustituidos con glucopiranosilo y su preparación, y su posible actividad como inhibidores de SGLT2.

Objetivo de la invención

El objetivo de la presente invención es encontrar nuevos derivados de benceno sustituidos con piranosilo, particularmente los derivados que sean activos con respecto al cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, particularmente SGLT2. Otro objetivo de la presente invención es descubrir derivados de benceno sustituidos con piranosilo que tengan un mejor efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2 *in vitro* y/o *in vivo* en comparación con compuestos similares estructuralmente conocidos y/o que tengan mejores propiedades farmacológicas o farmacocinéticas.

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

Al especialista se le ocurrirán directamente otros objetivos de la presente invención por las observaciones previas y posteriores.

Objeto de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo seleccionados entre el grupo consistente en

- (1) 1-metil-2-(4-ciclopentiloxi-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (2) 1-metil-2-[4-((R))-tetrahidrofuran-3-iloxi]-bencil]-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (3) 1-metil-2-[4-((S))-tetrahidrofuran-3-iloxi]-bencil]-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (4) 1-metil-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (5) 1-Cloro-2-[4-(1-terc-butiloxycarbonilpiperidin-4-iloxi)-bencil]-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (6) 1-Cloro-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (7) 1-Metoxi-2-(β -D-glucopiranos-1-il)-4-(4-etinil-bencil)-benceno,
- (8) 1-Cloro-2-(4-metoximetiletinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (9) 1-Cloro-2-(4-hidroximetiletinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (10) 1-Cloro-2-(4-hidroxietiletinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (11) 1-Etinil-2-(4-metoxi-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (12) 1-Metil-2-(4-butin-1-il-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (13) 1-Cloro-2-(4-propin-1-il-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,

(14) 1-Metil-2-(4-propin-1-il-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,

(15) 1-Isopropil-2-(4-etinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,

(16) 1-Cloro-2-(4-isopropiletinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,

o un derivado del mismo en el que uno o más grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados entre (alquil C_{1-18})carbonilo, (alquil C_{1-18})oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C_{1-3})-carbonilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

incluyendo los tautómeros, los estereoisómeros de los mismos, las mezclas de los mismos y sales de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, particularmente un efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, particularmente SGLT2. Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener un efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT1. En comparación con un posible efecto inhibidor sobre SGLT1, los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente inhiben SGLT2 de manera selectiva.

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

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

Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una de las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse influenciadas por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, particularmente SGLT2.

Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una de las sales fisiológicamente aceptables del mismo para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento de uno o más trastornos metabólicos.

Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una de las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, particularmente SGLT2.

Descripción detallada de la invención

Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular los compuestos, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos, se refieren a derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo seleccionados entre el grupo de compuestos (1) a (16) como se definen anteriormente y más adelante, o derivados de los mismos, incluyendo tautómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos, o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente, todos los grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo no están sustituidos o sólo está sustituido el grupo hidroxilo O-6 del grupo β -D-glucopiranosilo como se define. Los sustituyentes preferidos se seleccionan entre (alquil C_{1-8})carbonilo, (alquil C_{1-8})oxicarbonilo y fenilcarbonilo. Los sustituyentes incluso más preferidos se seleccionan entre acetilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, en particular etoxicarbonilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse usando métodos de síntesis conocidos previamente. Preferiblemente, los compuestos se obtienen por los métodos descritos y/o citados en el documento WO 2005/092877. Además, pueden adaptarse métodos de síntesis apropiados a partir de la bibliografía, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836 y WO 2004/063209.

Los compuestos de acuerdo con esta invención pueden resolverse en sus enantiómeros y/o diastereómeros. De esta manera, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden resolverse en sus isómeros *cis* y *trans*, y los compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo pueden separarse en sus enantiómeros.

De esta manera, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden resolverse por cromatografía en sus isómeros *cis* y *trans*, los compuestos de acuerdo con esta invención obtenidos que existen como racematos pueden separarse por métodos conocidos *per se* (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas y los compuestos de acuerdo con esta invención con al menos 2 átomos de carbono asimétricos pueden resolverse en sus diastereómeros basándose en sus diferencias fisicoquímicas usando métodos conocidos *per se*, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y si estos compuestos se obtienen en forma racémica, posteriormente pueden resolverse en los enantiómeros como se ha mencionado anteriormente.

ES 2 314 743 T3

Los enantiómeros preferiblemente se separan por separación en columna en fases quirales, por recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas con el compuesto racémico, particularmente ácidos y los derivados activados o alcoholes de los mismos, y por separación de la mezcla diastereomérica de sales o derivados obtenidos de esta manera, por ejemplo, basándose en sus diferencias en solubilidad, mientras que las antípodas libres pueden liberarse de las sales o derivados diastereoméricos puros por la acción de agentes adecuados. Son ácidos ópticamente activos usados comúnmente, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico o dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canforsulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Un alcohol ópticamente activo puede ser, por ejemplo, (+) o (-)-mentol y un grupo acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, puede ser un (+) o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos de acuerdo con esta invención pueden convertirse en sus sales, particularmente para uso farmacéutico en las sales fisiológicamente aceptables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para este fin incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

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

Como ya se ha mencionado, los compuestos de acuerdo con esta invención y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, particularmente un efecto inhibitor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, preferiblemente SGLT2.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos pueden investigarse como se indica a continuación:

La capacidad de las sustancias para inhibir la actividad SGLT-2 puede demostrarse en un sistema de ensayo en el que una línea celular CHO-K1 (ATCC N° CCL 61) o, como alternativa, una línea celular HEK293 (ATCC N° CRL-1573), se ha transfectado de manera estable con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, número de acceso EMBL L36849), que contiene el ADNc para la secuencia codificante del cotransportador de sodio-glucosa humano 2 (N° Acceso del Genbank NM_003041) (CHO-hSGLT2 o HEK-hSGLT2). Estas líneas celulares transportan alfa-metil-glucopiranosido marcado con ^{14}C (^{14}C -AMG; Amersham) al interior de la célula de una manera dependiente de sodio.

El ensayo de SGLT-2 se realiza como se indica a continuación:

Se cultivan células CHO-hSGLT2 en medio F12 de Ham (BioWhittaker) con suero de ternero fetal al 10% y zeocina a 250 $\mu\text{g/ml}$ (Invitrogen) y se cultivan células HEK293-hSGLT2 en medio DMEM con suero de ternero fetal al 10% y zeocina a 250 $\mu\text{g/ml}$ (Invitrogen). Las células se separan de los matraces de cultivo lavando dos veces con PBS y posteriormente tratando con tripsina/EDTA. Después de la adición del medio de cultivo, las células se centrifugan, se resuspenden en medio de cultivo y se cuentan en un contador de células Casy. Después, se siembran 40.000 células por pocillo en una placa blanca de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina y se incuban durante una noche a 37°C con 5% de CO_2 . Las células se lavan dos veces con 250 μl de tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl_2 2,8 mM, MgSO_4 1,2 mM y HEPES 10 mM (pH 7,4), y gentamicina a 50 $\mu\text{g/ml}$). Después se añaden 250 μl de tampón de ensayo y 5 μl de compuesto de ensayo a cada pocillo y la placa se incuba durante 15 minutos más en el incubador. Como control negativo se usan 5 μl de DMSO al 10%. La reacción se inicia añadiendo 5 μl de ^{14}C -AMG (0,05 μCi) a cada pocillo. Después de 2 horas de incubación a 37°C con 5% de CO_2 , las células se lavan de nuevo con 250 μl de PBS (20°C) y después se lisan por la adición de 25 μl de NaOH 0,1 N (5 minutos a 37°C). A cada pocillo se le añaden 200 μl de MicroScint20 (Packard) y se continúa la incubación durante 20 minutos más a 37°C. Después de esta incubación, se mide la radiactividad del ^{14}C -AMG absorbido en un Topcount (Packard) usando un programa de centelleo de ^{14}C .

Para determinar la selectividad con respecto al SGLT1 humano, se usa un sistema de ensayo análogo en el que se expresa el ADNc de hSGLT1 (N° de Acceso del Genbank NM000343) en lugar del ADNc de hSGLT2 en células CHO-K1 o HEK293.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener, por ejemplo, valores de CE50 por debajo de 1000 nM, particularmente por debajo de 200 nM, más preferiblemente por debajo de 50 nM.

En vista de su capacidad para inhibir la actividad de SGLT, los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales fisiológicamente aceptables correspondientes son teóricamente adecuados para el tratamiento y/o prevención de todas las afecciones o enfermedades que pueden verse afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, particularmente la actividad de SGLT-2. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades, particularmente trastornos metabólicos o afecciones tales como diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes (tales como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras, macroangiopatías), acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes

orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, alta presión sanguínea, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia.

Estas sustancias también son adecuadas para prevenir la degeneración de células beta, tal como, por ejemplo, la apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas. Las sustancias también son adecuadas para mejorar o restaurar la funcionalidad de células pancreáticas, y también para aumentar el número y tamaño de células beta pancreáticas. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse como diuréticos o antihipertensivos y son adecuados para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

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

La dosificación requerida para conseguir la actividad correspondiente para el tratamiento o prevención normalmente depende del compuesto que se va a administrar, del paciente, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección y del método y frecuencia de administración, y deben decidirse por el médico del paciente. Convenientemente, la dosificación puede ser de 1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, por vía intravenosa, y de 1 a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, por vía oral, en cualquier caso administrada de 1 a 4 veces al día. Para este fin, un compuesto de acuerdo con la invención puede formularse, opcionalmente junto con otras sustancias activas, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/propilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa hidrogenada o mezclas adecuadas de las mismas, para producir preparaciones galénicas convencionales tales como comprimidos planos o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse junto con otras sustancias activas, particularmente para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente. Otras sustancias activas que son adecuadas para estas combinaciones incluyen, por ejemplo, las que potencian el efecto terapéutico de un antagonista de SGLT de acuerdo con la invención con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten reducir la dosificación de un antagonista de SGLT de acuerdo con la invención. Los agentes terapéuticos que son adecuados para tal combinación incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos tales como metformina, sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidinodionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), antagonistas y agonistas de PPAR-gamma (por ejemplo, GI 262570), moduladores de PPAR-gamma/alfa (por ejemplo, KRP 297), inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPPIV (por ejemplo, LAF237, MK-431), antagonistas de alfa-2, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo, exendin-4) o amilina. La lista también incluye inhibidores de la proteína tirosinafosfatasa 1, sustancias que afectan a la producción de glucosa des-regulada en el hígado, tales como, por ejemplo, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, fructosa-1,6-bisfosfatasa, glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa, glucógeno sintasa quinasa o piruvato deshidroquinasa, agentes reductores de lípidos tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato o fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimibe) o inhibidores de la absorción de colesterol tales como, por ejemplo, ezetimibe, sustancias que se unen a ácidos biliares tales como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte ilíaco de ácidos biliares, compuestos elevadores de HDL tales como inhibidores de CETP o reguladores de ABC1, o sustancias activas para tratar la obesidad, tales como sibutramina o tetrahidrolipostatina, dexfenfluramina, axokina, antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, antagonistas del receptor de MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o agonistas de $\beta 3$ tales como SB-418790 o AD-9677 y agonistas del receptor 5HT2c.

Además, para influir en la presión sanguínea elevada, insuficiencia cardíaca crónica o aterosclerosis son adecuadas combinaciones con fármacos tales como, por ejemplo, antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, bloqueantes β , antagonistas de Ca, antihipertensivos de actuación central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos y otras combinaciones de los mismos. Son ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II candesartán cilexetil, losartán potásico, mesilato de eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartán, medoxomil, tasosartán, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Para el tratamiento o prevención de la presión sanguínea elevada y complicaciones de la diabetes preferiblemente se usan antagonistas del receptor de angiotensina II, a menudo combinados con un diurético tal como hidroclorotiazida.

Para el tratamiento o prevención de la gota es adecuada una combinación con inhibidores de la síntesis de ácido úrico o uricosúricos.

Para el tratamiento o prevención de complicaciones de la diabetes puede usarse una combinación con antagonistas del receptor de GABA, bloqueantes del canal de Na, topiramat, inhibidores de la proteína quinasa C, inhibidores de productos terminales de la glicosilación avanzada o inhibidores de la aldosa reductasa.

ES 2 314 743 T3

La dosificación para las moléculas de combinación mencionadas anteriormente es, de manera útil, desde 1/5 de la menor dosis recomendada normalmente hasta 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

Por lo tanto, en otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente aceptable de tal compuesto combinado con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como molécula de combinación, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT. Éstas son preferiblemente enfermedades metabólicas, particularmente una de las enfermedades o afecciones indicadas anteriormente, más particularmente diabetes o complicaciones diabéticas.

El uso del compuesto de acuerdo con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra sustancia activa puede tener lugar simultáneamente o en tiempos escalonados, pero particularmente dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas se suministran al paciente juntas; mientras que si se usan a tiempos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente dentro de un periodo menor o igual a 12 horas, pero particularmente menor o igual a 6 horas.

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

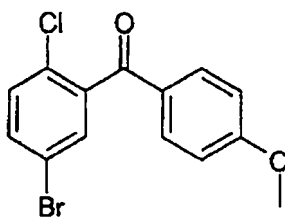
De esta manera, por ejemplo, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una combinación de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto y al menos un antagonista del receptor de angiotensina II opcionalmente junto con uno o más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

El compuesto de acuerdo con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y la sustancia activa adicional a combinar con el mismo pueden estar presentes conjuntamente en una formulación, por ejemplo, un comprimido o cápsula, o por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, como un denominado kit de partes.

En el texto anterior y en el proporcionado más adelante, en las fórmulas estructurales no se muestran explícitamente los átomos de H de los grupos hidroxilo en todos los casos. Los Ejemplos que se presentan a continuación pretenden ilustrar la presente invención sin restringirla:

Preparación de los compuestos de partida

Ejemplo I



(5-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona

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

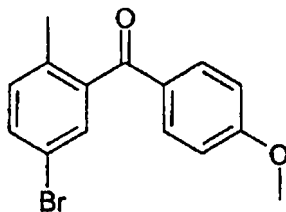
Rendimiento: 86,3 g (64% del valor teórico).

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

ES 2 314 743 T3

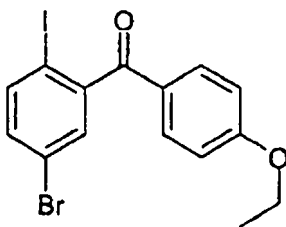
Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga a la del Ejemplo I:

(1) (5-Bromo-2-metil-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona



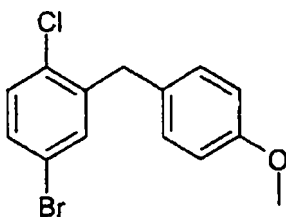
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 305/307 (Br) [M+H]⁺.

(2) (5-Bromo-2-yodo-fenil)-(4-etoxi-fenil)-metanona



Espectro de Masas (ESI⁺): m/z = 431/433 (Br) [M+H]⁺.

Ejemplo II



4-Bromo-1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-benceno

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

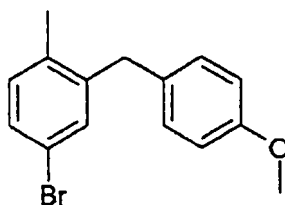
Rendimiento: 50,0 g (61% del valor teórico).

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

ES 2 314 743 T3

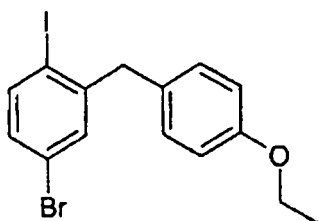
Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga a la del Ejemplo II:

(1) *4-bromo-1-metil-2-(4-metoxi-bencil)-benceno*



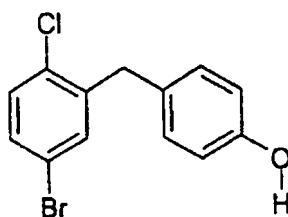
Espectro de masas (EI): $m/z = 290/292$ (Br) $[M]^+$.

(2) *4-bromo-1-yodo-2-(4-etoxi-bencil)-benceno*



Espectro de masas (EI): $m/z = 434/436$ (Br) $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo III



4-(5-Bromo-2-cloro-bencil)-fenol

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

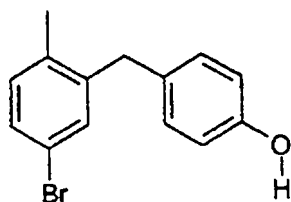
Rendimiento: 13,9 g (98% del valor teórico).

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

ES 2 314 743 T3

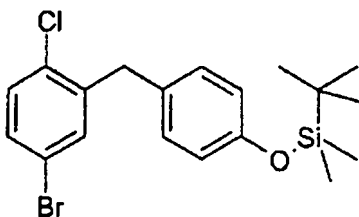
El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga a la del Ejemplo III:

(1) 4-(5-bromo-2-metil-bencil)-fenol



Espectro de masas (ESI-): $m/z = 275/277$ (Br) $[M+H]^-$.

Ejemplo IV



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

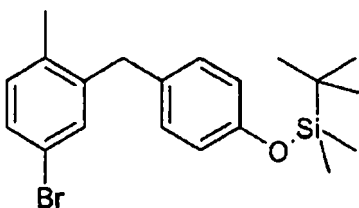
Una solución de 13,9 ml de 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol en 140 ml de diclorometano se enfría en un baño de hielo. Después, se añaden 7,54 g de cloruro de *terc*-butildimetilsililo en 20 ml de diclorometano seguido de 9,8 ml de trietilamina y 0,5 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución resultante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

Rendimiento: 16,8 g (87% del valor teórico).

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

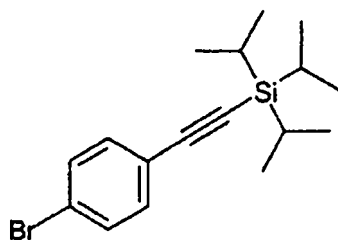
El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga a la del Ejemplo IV:

(1) [4-(5-bromo-2-metil-bencil)-fenoxi]-terc-butil-dimetil-silano



Espectro de masas (ESI+): $m/z = 391/393$ (Br) $[M+H]^+$.

Ejemplo V

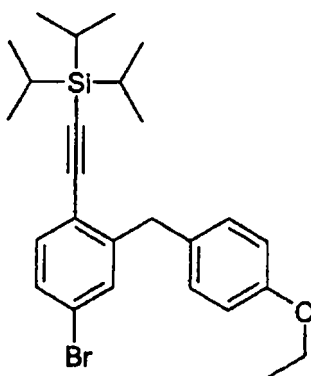
*1-Bromo-4-triisopropilsilietinil-benceno*

Se añaden 11,6 ml de triisopropilsililacetileno y 14,4 ml de trietilamina seguido de 0,2 g de yoduro de cobre y 0,73 g de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio en una atmósfera de argón a una solución sin oxígeno de 15,0 g de 4-bromo-1-yodo-benceno en 150 ml de tetrahidrofurano seco. La solución se agita durante 16 h a temperatura ambiente y después se filtra a través de Celite y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano).

Rendimiento: 17,4 g (100% del valor teórico).

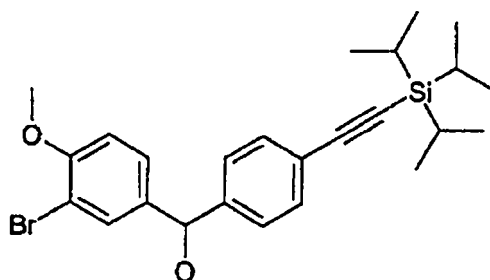
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 336/338 (Br) [M]⁺.

El siguiente compuesto puede obtenerse de una forma análoga al Ejemplo V:

(1) [4-Bromo-2-(4-etoxi-bencil)-feniletinil]-triisopropil-silano

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 471/473 (Br) [M+H]⁺.

Ejemplo VI

*(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-{4-[(triisopropilsilil)-etinil]-fenil}-metanol*

Se añaden gota a gota 14,8 ml de una solución 1,6 M de n-butilitio en hexano en una atmósfera de argón a una solución de 8,0 g de 1-bromo-4-triisopropilsilietinil-benceno en 80 ml de tetrahidrofurano seco enfriado a -78°C. La solución se agita durante 1 h a -70°C. Después, se disuelven 5,1 g de 3-bromo-4-metoxi-benzaldehído en 20 ml de tetrahidrofurano durante 15 minutos. La solución resultante se mantiene en el baño de refrigeración para calentar a

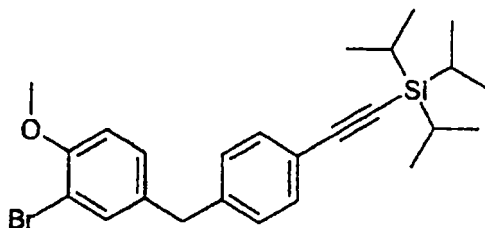
ES 2 314 743 T3

temperatura ambiente durante una noche. Después se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira. El residuo se purifica sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 9:1 → 1:1).

5 Rendimiento: 8,1 g (72% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 517/519 (Br) (M+HCOO)⁻.

10 Ejemplo VII



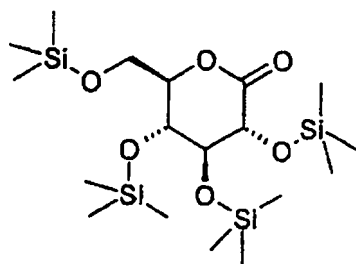
25 *[4-(3-Bromo-4-metoxi-bencil)-feniletinil]-triisopropil-silano*

Una solución de 8,0 g de (3-bromo-4-metoxi-fenil)-{4-[(triisopropilsilil)-etinil]-fenil}-metanol y 5,7 ml de trietilsilano en 80 ml de diclorometano se enfría en un baño de hielo. Después se añaden gota a gota 6,5 ml de ácido trifluoroacético y la solución se agita durante 4 h en el baño de refrigeración. La solución se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, el disolvente se retira para dar el producto.

Rendimiento: 7,6 g (93% del valor teórico).

35 Espectro de masas (EI): m/z = 456/458 (Br) [M]⁺.

Ejemplo VIII



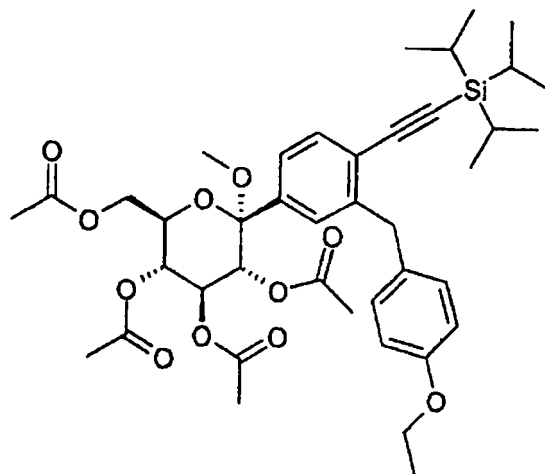
55 *2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano*

Una solución de 20 g de D-glucono-1,5-lactona y 98,5 ml de N-metilmorfolina en 200 ml de tetrahidrofurano se enfría a -5°C. Después se añaden gota a gota 85 ml de cloruro de trimetilsililo de manera que la temperatura no exceda de 5°C. Después, la solución se agita durante 1 h a temperatura ambiente, 5 h a 35°C y de nuevo durante 14 h a temperatura ambiente. Después de la adición de 300 ml de tolueno, la solución se enfría en un baño de hielo, y se añaden 500 ml de agua de manera que la temperatura no exceda de 10°C. La fase orgánica se separa y se lava con una solución acuosa de dihidrogenofosfato sódico, agua y salmuera. El disolvente se retira y el residuo se seca azeotrópicamente con tolueno.

65 Rendimiento: 52,5 g (pureza aprox. de 90%).

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 467 [M+H]⁺.

Ejemplo IX

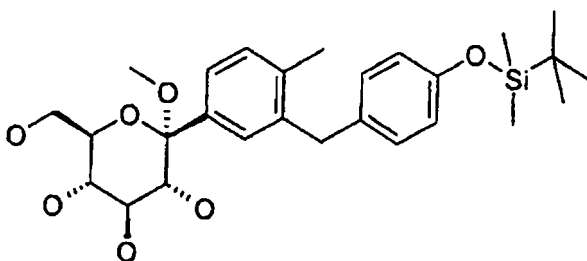
*1-Triisopropilsililetinil-4-(1-metoxi-2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno*

Una solución de 1,6 g de [4-bromo-2-(4-etoxi-bencil)-feniletinil]-triisopropil-silano en 20 ml de éter dietílico seco se enfría a -78°C en una atmósfera de argón. A la solución enfriada se le añaden gota a gota 4,4 ml de una solución 1,7 M enfriada (aprox. -50°C) de terc-butillitio en pentano. La solución resultante se agita durante 45 minutos a -78°C y después a la solución de reacción se le añade mediante una aguja de transferencia una solución enfriada a -78°C de 2,29 g de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano en 30 ml de éter dietílico. La solución resultante se agita durante 3 h a -78°C y después se trata con una solución de 1,7 ml de ácido metanosulfónico en 50 ml de metanol. El baño de refrigeración se retira y la solución se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se añaden 3 ml de etildiisopropilamina y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se seca azeotrópicamente con tolueno y el residuo seco se recoge en 50 ml de tolueno. Se añaden 4,8 ml de etildiisopropilamina y la mezcla resultante se enfría en un baño de hielo. Después, se añaden 2,4 ml de anhídrido de ácido acético y 0,1 g de 4-dimetilaminopiridina. El baño de refrigeración se retira y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purifica sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1->1:2).

Rendimiento: 1,5 g (59% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 770$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Ejemplo X

*1-Metil-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-bencil]-benceno*

Una solución de 3,95 g de [4-(5-bromo-2-metil-bencil)-fenoxi]-terc-butil-dimetil-silano en 40 ml de éter dietílico seco se enfría a -78°C en una atmósfera de argón. A la solución enfriada se le añaden gota a gota 13 ml de una solución 1,7 M enfriada (aprox. -50°C) de terc-butillitio en pentano. La solución resultante se agita durante 45 min a -78°C y después, a la solución de reacción se le añade mediante una aguja de transferencia una solución enfriada a -78°C de 6,8 g de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano en 30 ml de éter dietílico. La solución resultante se enfría

ES 2 314 743 T3

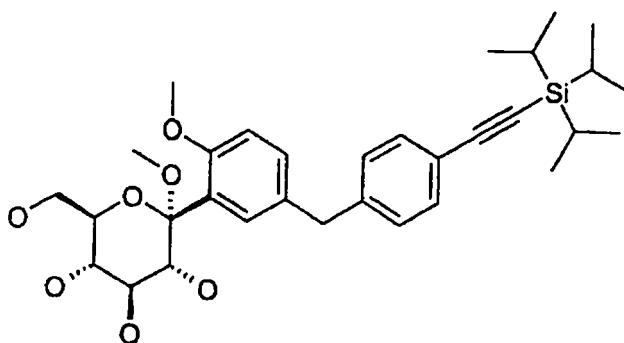
durante 2 h a -78°C y después se trata con 100 ml de ácido acético al 1% en agua. El baño de refrigeración se retira y se añaden 70 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se recoge en 30 ml de metano y se trata con $20\ \mu\text{l}$ de ácido metanosulfónico. La solución se agita a 40°C durante 20 min y después se neutraliza con etildiisopropilamina. El disolvente se retira al vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo. La solución resultante se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purifica sobre gel de sílice. (diclorometano/metanol 4:1-3:2).

Rendimiento: 2,78 g (55% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 52\ [\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

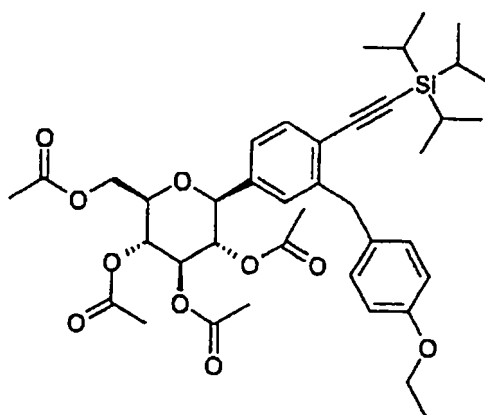
El siguiente compuesto puede obtenerse de una forma análoga a la del Ejemplo X:

(1) *1-Metoxi-2-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-4-(4-triisopropilsililetinil-bencil)-benceno*



Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 588\ [\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

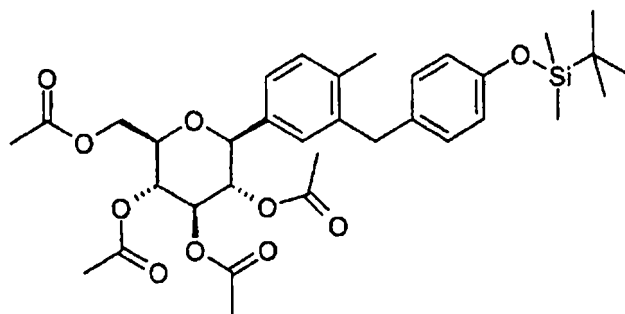
Ejemplo XI



1-Triisopropilsililetinil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno

A una solución de 0,37 g de 1-triisopropilsililetinil-4-(1-metoxi-2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno y 0,45 ml de trietilsilano en 3 ml de acetonitrilo se le añaden 0,13 ml de éterato de trifluoruro de boro. La solución se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Después se añade acetato de etilo y la solución resultante se enfría en un baño de hielo. A la solución enfriada se le añade una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se agita durante 10 min. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el disolvente, el producto bruto se somete a desprotección global sin purificación adicional.

Ejemplo XII



20 *1-Metil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-bencil]-benceno*

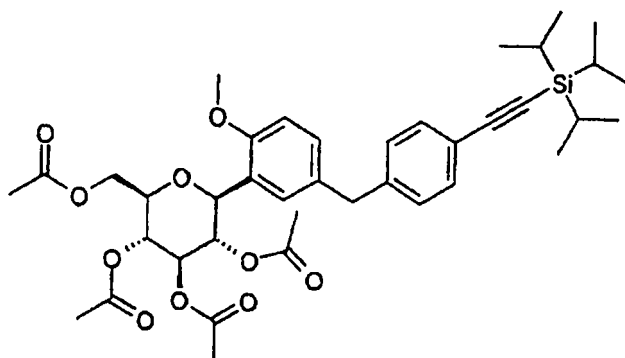
Una solución de 2,7 g de 1-metil-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-bencil]-ben-
ceno y 1,7 ml de trietilsilano en 20 ml de diclorometano y 60 ml de acetonitrilo se enfrían a -10°C. A la solución
enfriada se le añade gota a gota 1 ml de eterato de trifluoruro de boro y la solución de reacción se agita a 0°C durante
0,5 h. El baño de refrigeración se retira y la solución se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h más. Se añade una
solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se
lavan con salmuera y se secan sobre sulfato sódico. El disolvente se retira al vacío y el residuo se disuelve en 20 ml de
diclorometano. Se añaden 4,3 ml de piridina, 4,8 ml de anhídrido de ácido acético y 50 mg de 4-dimetilaminopiridina
y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución acuosa de hidrogeno-
carbonato sódico y la mezcla resultante se agita durante 30 min más. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se
extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con ácido clorhídrico 1 M y una solución acuosa
de hidrogenocarbonato sódico y se secan sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente, el residuo se
cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:2).

35 Rendimiento: 1,5 g (44% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 660 [M+NH₄]⁺.

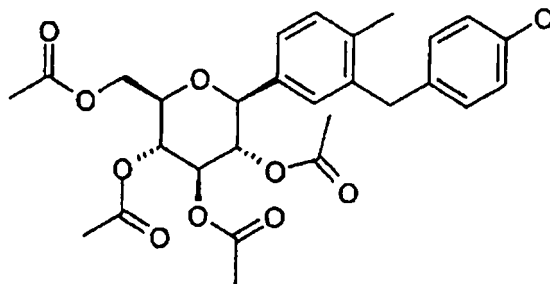
40 El siguiente compuesto puede obtenerse de una forma análoga a la del Ejemplo XII:

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



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 726 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo XIII



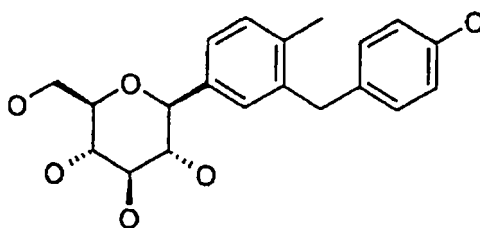
1-Metil-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)-benceno

Se añaden 2,02 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a una solución de 1,3 g de 1-metoxi-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-bencil]-benceno y 0,12 ml de ácido acético en 10 ml de tetrahidrofurano. La solución se agita durante 30 min a temperatura ambiente, y después se añaden 50 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. La capa orgánica se separa, se lava con una solución acuosa de NaHCO₃, y se seca sobre MgSO₄. Después de la retirada del disolvente, el residuo se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 0,90 g (84% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 546 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo XIII



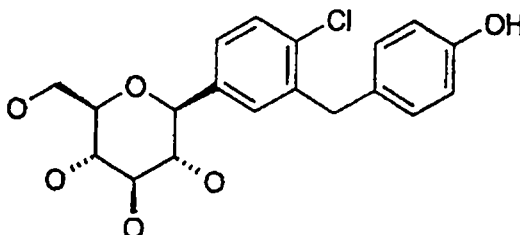
1-Metil-4-(beta-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)-benceno

A una solución de 0,15 g de 1-metoxi-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucopiranos-1-il)-4-(4-triisopropilsililetinil-bencil)-benceno en 1 ml de metanol se le añaden 0,37 ml de una solución 4 M de hidróxido sódico. La solución de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente y después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M al vacío. El residuo se combina con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora a presión reducida para dar el producto deseado.

Rendimiento: 0,90 g (44% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 378 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo XIV



ES 2 314 743 T3

1-Cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno

Una solución de 1-metil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)-benceno en 42 ml de éter dietílico seco se enfría a -80°C en una atmósfera de argón. A la solución enfriada se le añaden lentamente 11,6 ml de una solución 1,7 M enfriada (aprox. -50°C) de terc-butillitio en pentano, y después la solución se enfría durante 30 min a -80°C . Esta solución se añade después gota a gota mediante una aguja de transferencia, que se enfría con hielo seco, a una solución de 4,78 g de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano en 38 ml de éter dietílico enfriado a -80°C . La solución resultante se agita durante 3 h a -78°C . Después se añade una solución de 1,1 ml de ácido metanosulfónico en 35 ml de metanol y la solución de reacción resultante se agita durante 16 h más a temperatura ambiente. Después, la solución se neutraliza con hidrogenocarbonato sódico sólido, se añade acetato de etilo y la solución resultante se concentra a presión reducida. A la solución restante se le añade una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en 30 ml de acetonitrilo y 30 ml de diclorometano y la solución resultante se enfría a -10°C . Después de la adición de 4,4 ml de trietilsilano, se añaden gota a gota 2,6 ml de eterato de trifluoruro de boro de manera que la temperatura no exceda de -5°C . Después de completar la adición, la solución de reacción se agita durante 5 h más de -5 a -10°C y después se inactiva mediante la adición de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, el disolvente se retira y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol). El producto obtenido después es una mezcla aprox. 6:1 de β/α que puede convertirse en el anómero β puro por acetilación global de los grupos hidroxilo con anhídrido acético, piridina y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano y la recrystalización del producto acetilado en etanol. El producto β acetilado puro obtenido de esta manera se convierte en el compuesto del título por reacción en metanol con una solución 4 M de hidróxido potásico.

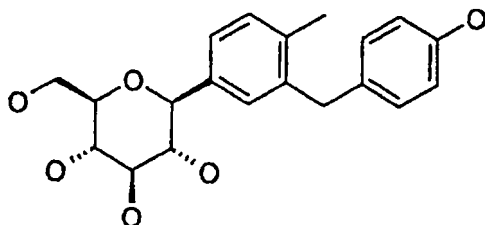
Rendimiento: 1,6 g (46% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 398/400$ (Cl) [M+H]⁺.

El siguiente compuesto puede obtenerse de una forma análoga a la del Ejemplo XII:

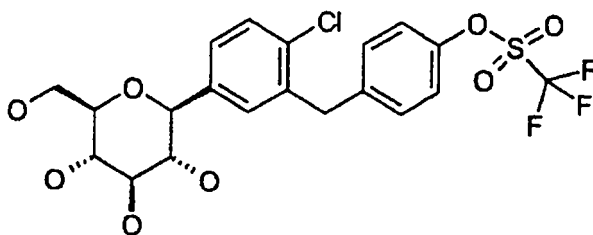
(1) 1-Metil-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)-benceno

Ventajosamente la mezcla de reacción obtenida después de la adición del aglicón metalado a 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano, se inactiva con ácido acético al 1% en agua y posteriormente se equilibra al anómero más estable como se describe en el Ejemplo X.



Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 378$ [M+NH₄]⁺.

Ejemplo XV



1-Cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-benceno

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

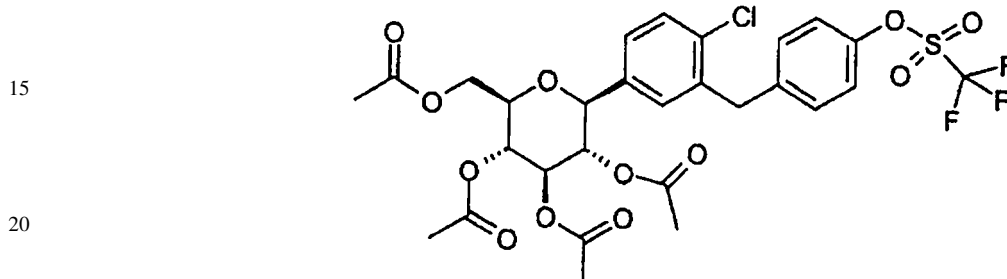
ES 2 314 743 T3

acuosa de cloruro sódico. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato sódico, y el disolvente se retira. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0 → 4:1).

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

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 530/532 (Cl) [M+NH₄]⁺.

10 Ejemplo XVI



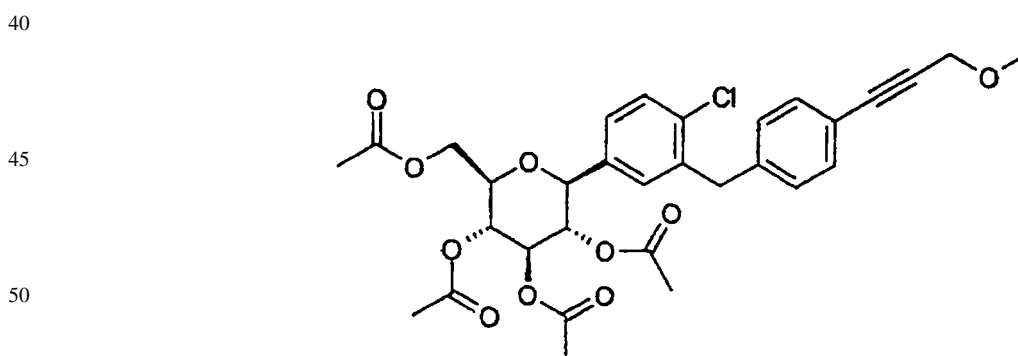
25 *1-Chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-beta-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno*

A una solución de 5,6 g de 1-cloro-4-(beta-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroximetilsulfoniloxi)-bencil]-benceno y 7 ml de piridina en 75 ml de diclorometano se le añaden 7,8 ml de anhídrido de ácido acético y 0,12 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se combina con 50 ml de agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con ácido clorhídrico 1 M y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secan sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto se produce en forma de un sólido blanco.

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

35 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 698/700 (Cl) [M+NH₄]⁺.

Ejemplo XVII



55 *1-Chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-beta-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoximetiletinil-bencil)-benceno*

En un matraz se ponen 1 g de 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-beta-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno, 2 ml de trietilamina y 3 ml de dimetilformamida en una atmósfera de argón. Se añaden 56 ml de yoduro de cobre, 103 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio y finalmente 0,31 g de metil propargil éter. El matraz se cierra firmemente de forma hermética y la mezcla se agita a 65°C durante 30 h. Después, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 2:1).

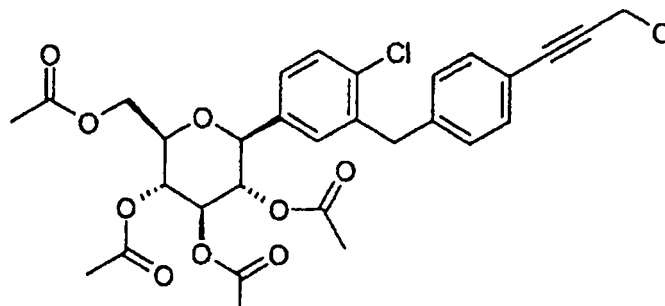
65 Rendimiento: 0,13 g (15% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 618/620 (Cl) [M+NH₄]⁺.

ES 2 314 743 T3

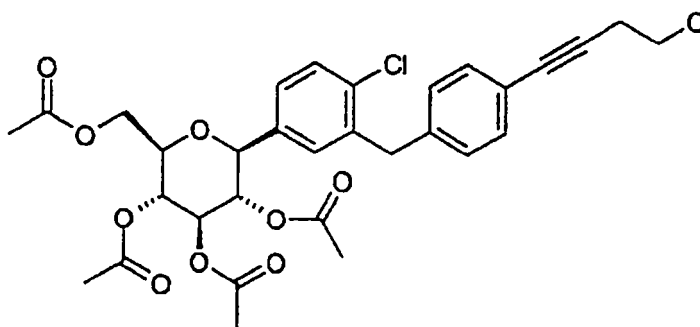
Los siguientes compuestos pueden obtenerse de una forma análoga a la del Ejemplo XVII:

(1) *1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroximetiletinil-bencil)-benceno*



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 604/606 (Cl) [M+NH₄]⁺.

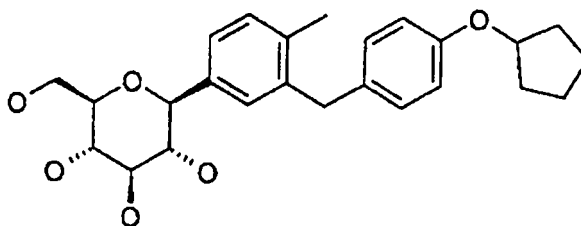
(2) *1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxietiletinil-bencil)-benceno*



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 618/620 (Cl) [M+NH₄]⁺.

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1



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

Se añaden 0,17 ml de yodociclopentano a una mezcla de 0,38 g de 1-metil-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno y 0,53 g de carbonato de cesio en 4 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita a 65°C durante 4 h antes de añadir 0,35 g más de carbonato de cesio y 0,1 ml de yodociclopentano. Después de agitar la mezcla durante 14 h más a 45°C se añade salmuera y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, el disolvente se retira y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0 → 8:1).

Rendimiento: 0,29 g (63% del valor teórico).

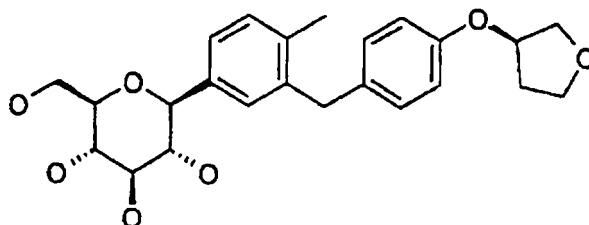
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 446 [M+NH₄]⁺.

ES 2 314 743 T3

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de una forma similar a la del Ejemplo 1:

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

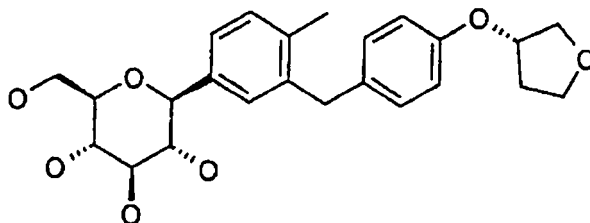
La reacción se realiza con (S)-tolueno-4-sulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo como la pareja de acoplamiento.



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 448 [M+NH₄]⁺.

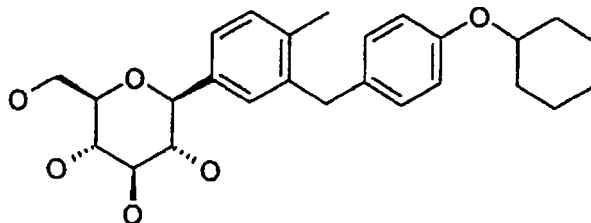
(3) *1-Metil-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno*

La reacción se realiza con (R)-tolueno-4-sulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo como la pareja de acoplamiento.



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 431 [M+H]⁺.

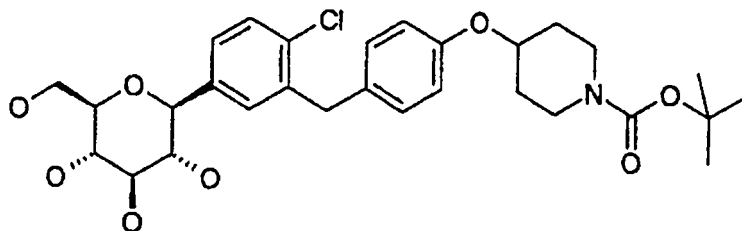
(4) *1-Metil-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno*



ES 2 314 743 T3

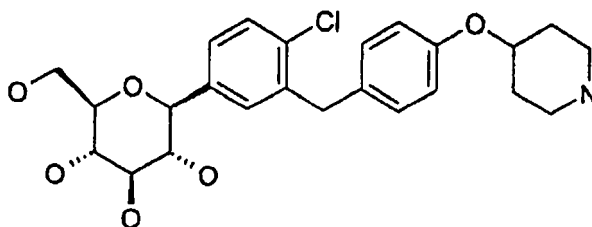
(5) 1-Cloro-2-[4-(1-terc-butiloxycarbonilpiperidin-4-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

La reacción se realiza con 1-terc-butiloxycarbonil-4-metilsulfoniloxi-piperidina como el electrófilo.



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 586/588 (Cl) [M+Na]⁺.

Ejemplo 6



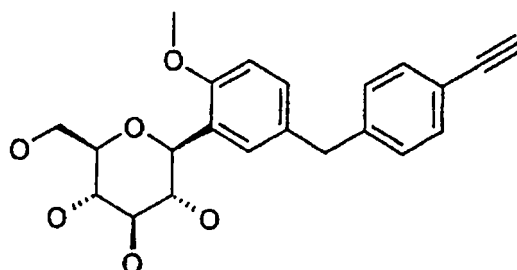
1-Cloro-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

Se añaden 2 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 0,19 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-terc-butiloxycarbonilpiperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno en 4 ml de diclorometano. La solución se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se diluye con acetato de etilo. La solución resultante se trata con una solución acuosa de carbonato potásico y la fase orgánica se separa. La fase acuosa básica restante se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico. El disolvente se retira a presión reducida para producir el producto.

Rendimiento: 0,060 g (38% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 464/466 (Cl) [M+H]⁺.

Ejemplo 7



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

Se añaden 0,78 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a una solución de 0,55 g de 1-metoxi-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-4-(4-triisopropilsililetilnil-bencil)-benceno en 2 ml de tetrahidro-furano. La solución se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se diluye con 4 ml de metanol. Se añaden 0,85 ml de una solución 4 M de hidróxido potásico y la solución resultante se agita

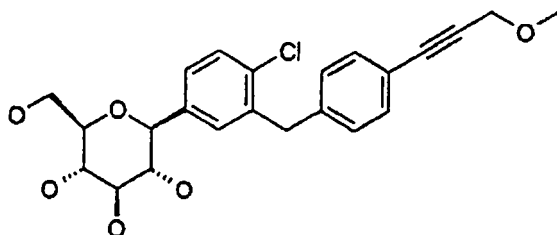
ES 2 314 743 T3

durante 30 minutos más a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M y se concentra al vacío. El residuo se combina con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 9:1 → 2:1).

Rendimiento: 0,18 g (60% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 402 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo 8



1-Chloro-2-(4-metoximetiletilnil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

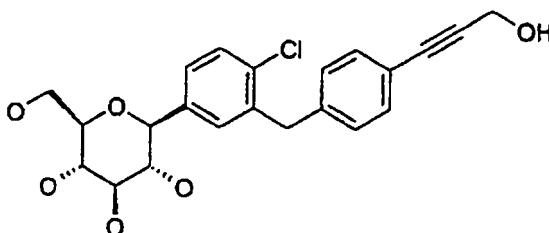
A una solución de 0,11 g de 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoximetiletilnil-bencil)-benceno en 2 ml de metanol se le añaden 0,85 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico. La solución se agita durante 1 h a temperatura ambiente y después se diluye con acetato de etilo. La solución resultante se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora y el residuo se filtra a través de gel de sílice (diclorometano/metanol 9:1 → 2:1).

Rendimiento: 0,075 g (95% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 450/452 [M+NH₄]⁺.

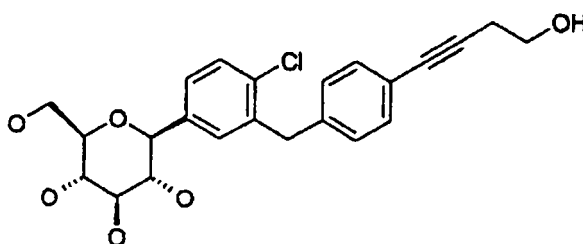
Los siguientes compuestos pueden obtenerse de una forma análoga a la del Ejemplo 8:

(9) 1-Chloro-2-(4-hidroximetiletilnil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 436/438 (Cl) [M+NH₄]⁺.

(10) 1-Chloro-2-(4-hidroxietiletilnil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

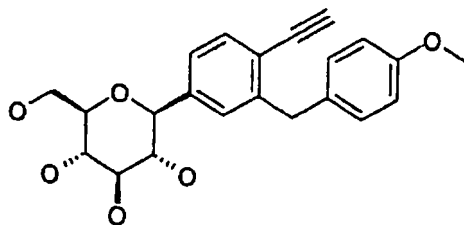


Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 450/452 (Cl) [M+NH₄]⁺.

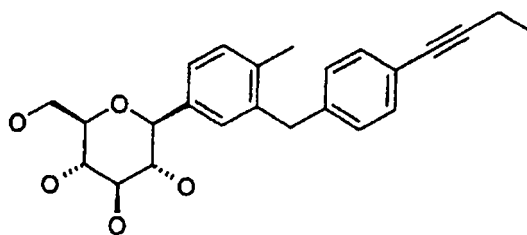
ES 2 314 743 T3

Los siguientes compuestos también pueden prepararse de una forma análoga a la de los ejemplos mencionados anteriormente u otros métodos conocidos en la bibliografía:

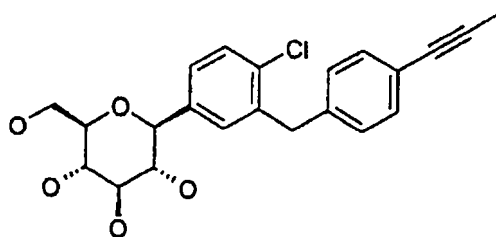
(11) *1-Etil-2-(4-metoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno*



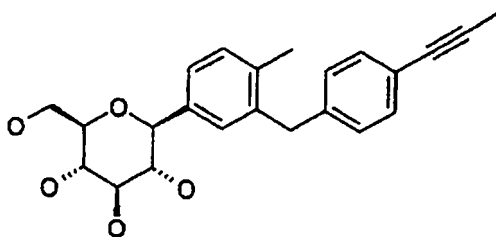
(12) *1-Metil-1-(4-butin-1-il-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno*



(13) *1-Cloro-2-(4-propin-1-il-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno*

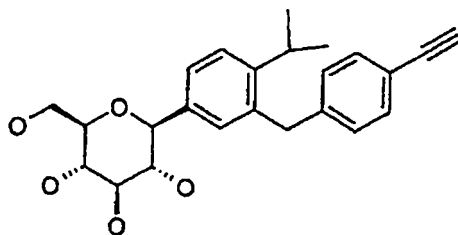


(14) *1-Metil-2-(4-propin-1-il-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno*

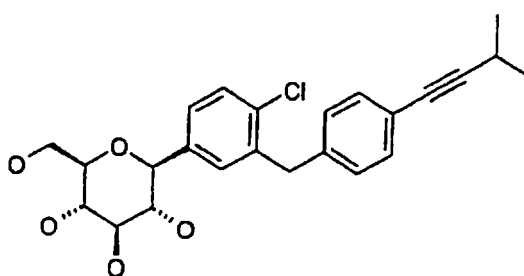


ES 2 314 743 T3

(15) 1-Isopropil-2-(4-etinil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



(16) 1-Cloro-2-(4-isopropyletinil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



A continuación se describirán algunos ejemplos de formulaciones en los que la expresión “sustancia activa” se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo los profármacos o sales de los mismos. En el caso de una de las combinaciones con una o sustancias activas adicionales como se ha descrito previamente, la expresión “sustancia activa” también incluye las sustancias activas adicionales.

Ejemplo A

Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

Composición

1 comprimido contiene:

sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg
	220,0 mg

Método de Preparación

La sustancia activa, la lactosa y el almidón se mezclan entre sí y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de haber filtrado (tamaño de malla de 2,0 mm) y secado la composición húmeda en un secador de tipo escurridor a 50°C, se vuelve a filtrar (tamaño de malla de 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla acabada se comprime para formar comprimidos.

Peso de comprimido: 220 mg

Diámetro: 10 mm, biplano, facetado en ambos lados y con una muesca en un lado.

ES 2 314 743 T3

Ejemplo B

Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

5 *Composición*

1 comprimido contiene:

10	sustancia activa	150,0 mg
	lactosa en polvo	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
15	silíce coloidal	10,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
20	estearato de magnesio	1,0 mg
		300,0 mg

25 *Preparación*

La sustancia activa se mezcla con la lactosa y el almidón de maíz y la sílice se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se pasa a través de un filtro con un tamaño de malla de 1,5 mm. Los gránulos, secados a 45°C, se pasan de nuevo a través del mismo filtro y se mezclan con la cantidad especificada de estearato de magnesio. Los comprimidos se prensan de la mezcla.

Peso de comprimido: 300 mg

35 Diámetro: 10 mm, plano

Ejemplo C

40 *Cápsulas de gelatina dura que contienen 150 mg de sustancia activa*

Composición

1 cápsula contiene:

45	sustancia activa	150,0 mg
	almidón de maíz (seco)	aprox. 180,0 mg
50	lactosa (en polvo)	aprox. 87,0 mg
	estearato de magnesio	3,0 mg
55		aprox. 420,0 mg

Preparación

60 La sustancia activa se mezcla con los excipientes, se pasa a través de un filtro con un tamaño de malla de 0,75 mm y se mezcla de manera homogénea usando un aparato adecuado. La mezcla acabada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

65 Carga de la cápsula: 320 mg

Cubierta de la cápsula: cápsula de gelatina dura de tamaño 1

ES 2 314 743 T3

Ejemplo D

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

5 Composición

1 supositorio contiene:

10	sustancia activa	150,0 mg
	polietilenglicol 1500	550,0 mg
	polietilenglicol 6000	460,0 mg
15	monoestearato de polioxietilensorbitán	840,0 mg
		2.000,0 mg

20 Preparación

Después de que se haya fundido la masa de supositorio, la sustancia activa se distribuye de manera homogénea y el producto de fusión se vierte en moldes enfriados.

25 Ejemplo E

Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

30 Composición

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

Preparación

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

45 Ejemplo F

Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

Composición

50	sustancia activa	50,0 mg
	ácido clorhídrico 0,01 N	c.s.
55	agua destilada dos veces	hasta 10,0 ml

Preparación

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

65

REIVINDICACIONES

1. Derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo seleccionado entre:

- (1) 1-metil-2-(4-ciclopentiloxi-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (2) 1-metil-2-[4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (3) 1-metil-2-[4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (4) 1-metil-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (5) 1-cloro-2-[4-(1-terc-butiloxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-bencil]-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (6) 1-cloro-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (7) 1-metoxi-2-(β -D-glucopiranos-1-il)-4-(4-etinil-bencil)-benceno,
- (8) 1-cloro-2-(4-metoximetiletinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (9) 1-cloro-2-(4-hidroximetiletinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (10) 1-cloro-2-(4-hidroxietiletinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (11) 1-etinil-2-(4-metoxi-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (12) 1-metil-2-(4-butin-1-il-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (13) 1-cloro-2-(4-propin-1-il-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (14) 1-metil-2-(4-propin-1-il-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (15) 1-isopropil-2-(4-etinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,
- (16) 1-cloro-2-(4-isopropiletinil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno,

o un derivado del mismo, en el que uno o más grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosil están acilados con grupos seleccionados entre (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

incluyendo los tautómeros, los estereoisómeros de los mismos o las mezclas de los mismos y sales de los mismos.

2. Derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo O-6 del grupo β -D-glucopiranosilo se ha reemplazado por un grupo seleccionado entre (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo y fenilcarbonilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

5. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3 para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse influenciadas por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT.

6. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3 para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de uno o más trastornos metabólicos.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque el trastorno metabólico se selecciona entre el grupo consistente en diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes, acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, alta presión sanguínea, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia.

ES 2 314 743 T3

8. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3 para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2.

5 9. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3 para preparar una composición farmacéutica para prevenir la degeneración de células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de células beta pancreáticas.

10 10. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3 para preparar diuréticos y/o antihipertensivos.

11. Proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** por-
que un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 o una sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con la
reivindicación 3 se incorpora en uno o más vehículos y/o diluyentes inertes por un método no químico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65