



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 319 263**

(51) Int. Cl.:

C07H 17/02 (2006.01)

C07D 231/20 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02703897 .5**

(96) Fecha de presentación : **26.02.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1364957**

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

(54) Título: **Derivados de glucopiranosiloxipirazol y su utilización como medicamentos.**

(30) Prioridad: **26.02.2001 JP 2001-51278**
27.02.2001 JP 2001-52903

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2009

(72) Inventor/es: **Nishimura, Toshihiro;**
Fushimi, Nobuhiko;
Fujikura, Hideki;
Katsuno, Kenji;
Komatsu, Yoshimitsu y
Isaji, Masayuki

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2009

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

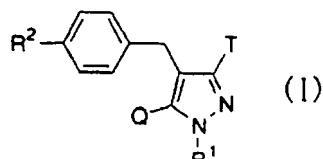
DESCRIPCIÓN

Derivados de glucopiranosiloxipirazol y su utilización como medicamentos.

5 **Campo técnico**

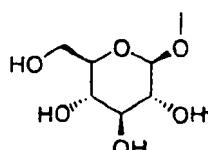
La presente invención se refiere a derivados de glucopiranosiloxipirazol, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus profármacos que son útiles como medicamentos, sus intermedios de producción y sus usos farmacéuticos.

10 Más concretamente, la presente invención se refiere a derivados de glucopiranosiloxipirazol que tienen una actividad inhibidora de SGLT2 humano, representados por la fórmula general:



20

donde uno de Q y T representa un grupo representado por la fórmula general:



30

mientras el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico o un grupo representado por la fórmula general: HO-A¹- donde A¹ representa un grupo alquieno inferior; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: HO-A²- donde A² representa un grupo alquieno inferior; y con la condición de que R² no representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior o un átomo de halógeno cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos que son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad tal como la diabetes, las complicaciones diabéticas o la obesidad.

Técnica anterior

50 La diabetes es una de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida con los antecedentes de los hábitos alimentarios y la carencia de ejercicio. Por tanto, se realizan terapias de dieta y ejercicio en pacientes con diabetes. Además, cuando su suficiente control y continua realización son difíciles, se realiza simultáneamente el tratamiento con fármacos. Ahora, se han empleado biguanidas, sulfonilureas y mejoradores de la sensibilidad a la insulina como agentes antidiabéticos. No obstante, las biguanidas y las sulfonilureas muestran ocasionalmente efectos adversos tales como acidosis láctica e hipoglucemia, respectivamente. En caso de utilizar mejoradores de la sensibilidad a la insulina, se observan ocasionalmente efectos adversos tales como edema, y esto también tiene que ver con el progreso de la obesidad. Por lo tanto, con el fin de resolver estos problemas, se ha deseado desarrollar agentes antidiabéticos que tengan un nuevo mecanismo.

60 En los últimos años, ha progresado el desarrollo de agentes antidiabéticos de nuevo tipo, que promueven la excreción de glucosa urinaria y un nivel de glucosa en sangre inferior evitando la reabsorción de glucosa en exceso en el riñón (J. Clin. Invest., Vol. 79, pág. 1510-1515 (1987)). Además, se informa de que SGLT2 (cotransportador 2 de Na⁺/glucosa) se encuentra presente en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón y participa principalmente en la reabsorción de la glucosa filtrada a través del glomérulo (J. Clin. Invest., Vol. 93, pág. 397-404 (1994)). Por consiguiente, la inhibición de la actividad de SGLT2 humano previene la reabsorción de glucosa en exceso en el riñón, con posterioridad promueve la excreción de glucosa en exceso a través de la orina, y normaliza el nivel de glucosa en sangre. Por lo tanto, se ha deseado el rápido desarrollo de agentes antidiabéticos, que tengan una potente actividad

inhibidora sobre SGLT2 humano y que tengan un nuevo mecanismo. Además, puesto que tales agentes promueven la excreción de glucosa en exceso a través de la orina y del consiguiente descenso de la acumulación de glucosa en exceso en el organismo, también se espera que tengan un efecto de prevención o alivio de la obesidad y un efecto diurético. Además, se considera que los agentes son útiles para diferentes enfermedades relacionadas que se producen 5 acompañando al progreso de la diabetes o la obesidad debido a la hiperglucemia.

En cuanto a los compuestos que tienen un radical pirazol, se describe que WAY-123783 aumentaba la cantidad de glucosa excretada en ratones normales. No obstante, sus efectos en seres humanos no se describen en absoluto (J. Med. Chem., Vol. 39, págs. 3920-3928 (1996)).

10

Descripción de la invención

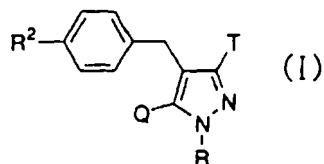
Los autores de la presente invención han estudiado concienzudamente para encontrar compuestos que tienen una actividad inhibidora de SGLT2 humano. Como resultado, encontraron que los compuestos representados mediante la 15 fórmula general (I) anterior muestran una actividad inhibidora de SGLT2 humano, formando de este modo la base de la presente invención.

La presente invención proporciona los siguientes derivados de glucopiranosiloxipirazol, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos que ejercen una actividad inhibidora de SGLT2 humano y muestran un excelente 20 efecto hipoglucémico excretando la glucosa en exceso en la orina a través de la prevención de la reabsorción de glucosa en el riñón, y sus intermedios de producción, y proporciona sus usos farmacéuticos.

Esto es, la presente invención se refiere a un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula 25 general:

25

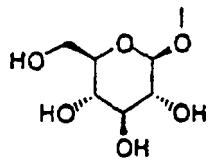
30



35

donde uno de Q y T representa un grupo representado por la fórmula general:

40



45

mientras el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico o un grupo representado por la fórmula general: HO-A¹-donde A¹ representa 50 un grupo alquíleno inferior; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo 55 de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: HO-A²- donde A² representa un grupo alquíleno inferior; y con la condición de que R² no representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior o un átomo de halógeno cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus profármacos donde el término "grupo alquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena 60 lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquil(inferior)tio" significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquileninferior" significa un grupo alquilenode cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquenilo inferior cíclico" significa un grupo alquenilo cíclico de 3 a 7 miembros; el término "grupo alcoxi inferior cíclico" significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros; el término "grupo alquilideno(inferior)metilo cíclico" significa un grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros; el término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; el término "grupo haloalquilo 65" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo halogeno en el anillo.

inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes; y el término “profármaco” significa un compuesto que es convertido en un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la fórmula general (I) como forma activa del mismo *in vivo*.

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

10 La presente invención se refiere a un uso de un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la fórmula general (I) anterior, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.

15 La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la fórmula general (I) anterior, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-ribofósforil-D-glucosamina, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF-κB, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida enlazada a alfa N-acetilada, factor de crecimiento insulínico tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor β_3 , un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormonas tiroideas, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, 40 un inhibidor de la enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del adrenoceptor α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario.

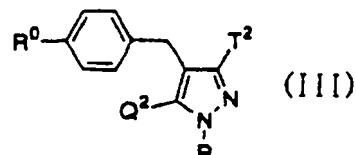
45 La presente invención se refiere a un uso de (A) un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la fórmula general (I) anterior, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-ribofósforil-D-glucosamina, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ-aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF-KB, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida ligada a α -N-acetilada, factor de crecimiento insulínico tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor β_3 , un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormonas tiroideas, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima conversora de

ES 2 319 263 T3

endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del adrenoceptor α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.

Además, la presente invención se refiere a un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la fórmula general:

10



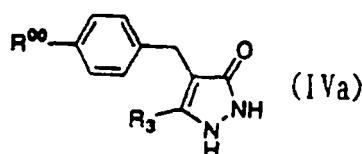
15

donde uno de Q^2 y T^2 representa un grupo 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-B-D-glucopiranosiloxi y el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior acílico o un grupo representado por la fórmula general: $P^{10}-O-A^1$ - donde P^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi; y A^1 representa un grupo alquieno inferior; R^0 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: $P^{20}-O-A^2$ - representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi; y A^2 representa un grupo alquieno inferior; y con la condición de que R^0 no representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior o un átomo de halógeno cuando R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el término "grupo alquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado" que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquil(inferior)tio" significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquieno inferior" significa un grupo alquieno de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquilo inferior cíclico" significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros; el término "grupo alcoxi inferior cíclico" significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros; el término "grupo alquilideno(inferior)metilo cíclico" significa grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros; el término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y el término "grupo haloalquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes.

45

La presente invención se refiere a un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general:

50



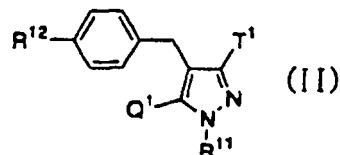
55

donde R^{00} representa un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: $P^{20}-O-A^2$ - donde P^{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi; y A^2 representa un grupo alquieno inferior; R^3 representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde el término "grupo alquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquil(inferior)tio" significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquieno inferior" significa un grupo alquieno de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquilo inferior cíclico" significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros; el término "grupo alcoxi inferior cíclico" significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros; el término "grupo alquilideno(inferior)metilo cíclico" significa grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros; el término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y el término "grupo haloalquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes.

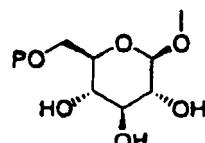
ES 2 319 263 T3

que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquenilo inferior” significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquilo inferior cíclico” significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alcoxi inferior cíclico” significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alquilideno(inferior)metilo cíclico” significa grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros el término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y el término “grupo haloalquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes.

Como profármacos de los derivados de glucopiranosiloxipirazol mencionados anteriormente, se ilustran un compuesto representado por la fórmula general:



20 donde uno de Q¹ y T¹ representa un grupo representado por la fórmula general:



30 donde P representa un átomo de hidrógeno o un grupo que forma un profármaco; y el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico, un grupo que forma un profármaco o un grupo representado por la fórmula general: P¹-O-A¹- donde P¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo que forma un profármaco; y A¹ representa un grupo alquenilo inferior; R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: P²-O-A² donde P² representa un átomo de hidrógeno o un grupo que forma un profármaco; y A² representa un grupo alquenilo inferior; y con la condición de que R¹² no representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior o un átomo de halógeno cuando al menos uno de P, R¹¹ y R¹² representa un grupo que forma un profármaco y R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior donde el término “grupo alquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alcoxi inferior” significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquil(inferior)tio” significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquenilo inferior” significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquenilo inferior” significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquilo inferior cíclico” significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alcoxi inferior cíclico” significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alquilideno(inferior)metilo cíclico” significa un grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros; el término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; el término “grupo haloalquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes; y el término “profármaco” significa un compuesto que es convertido en un derivado de glucopiranoxipirazol representado por la fórmula general (I) como forma activa del mismo *in vivo*.

En la presente invención, el término “profármaco” significa un compuesto que es convertido en un derivado de glucopiranoxipirazol representado por la fórmula general (I) anterior como forma activa del mismo *in vivo*. Como ejemplos de los grupos que forman profármacos, en los casos en los que tales grupos se localizan en un grupo hidroxi, se ilustra un grupo protector de hidroxi utilizado generalmente como profármaco tal como un grupo acilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)-carbonilo y un grupo alcoxi(inferior)carbonilo sustituido con alcoxi inferior, y en los casos en

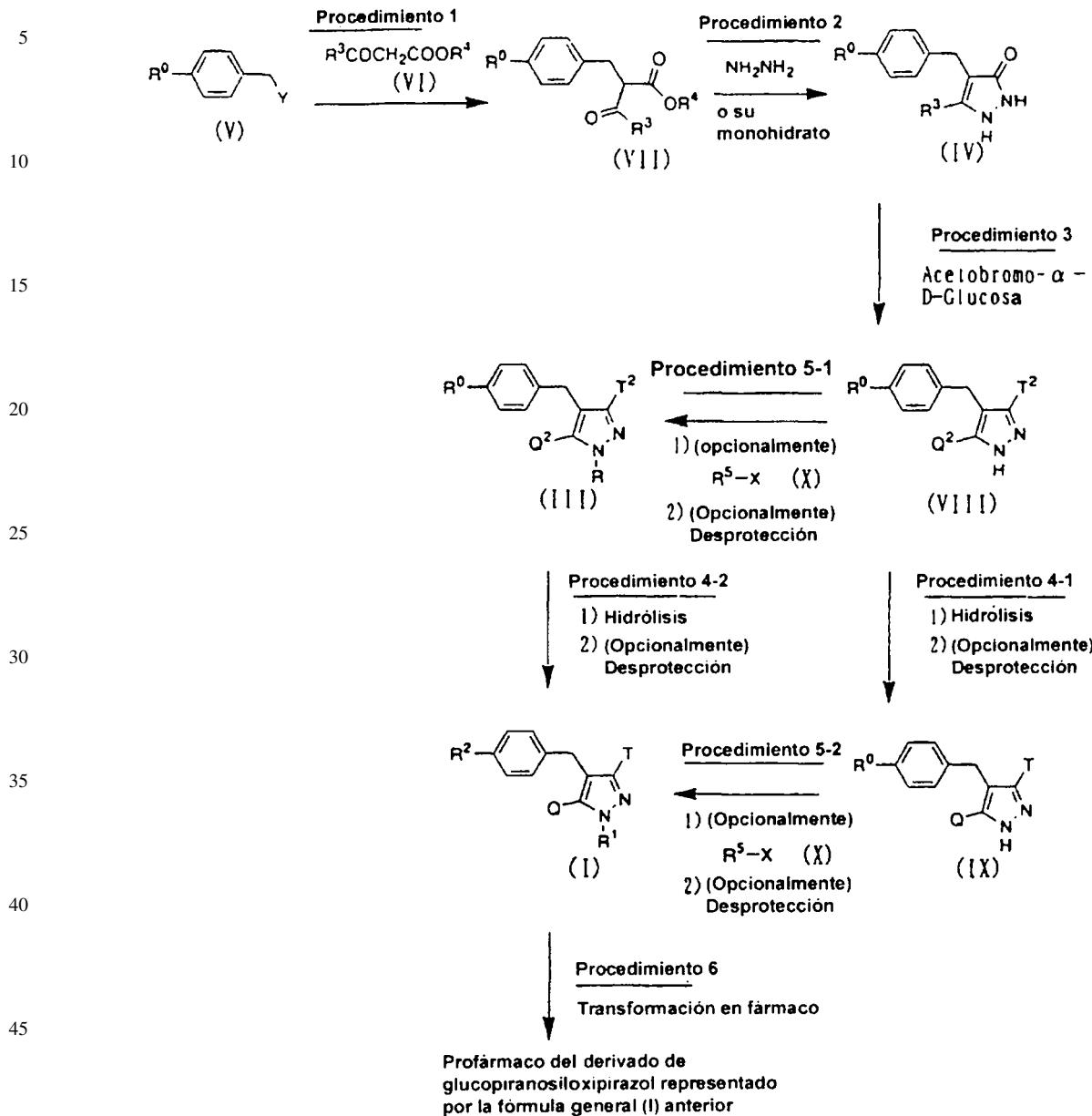
ES 2 319 263 T3

los que tales grupos se localizan en un átomo de nitrógeno, se ilustra un grupo protector de amino utilizado generalmente como profármaco tal como un grupo acilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo acil(inferior)oxi-metilo y un grupo alcoxi(inferior)carboniloximetilo.

- 5 En la presente invención, el término “grupo alquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo hexilo o similares; el término “grupo alcoxi inferior” significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *sec*-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo *terc*-pentiloxi, un grupo hexiloxi o similares; y el término “grupo alquil(inferior)tio” significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como a metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo *sec*-butiltio, un grupo *terc*-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo *terc*-pentiltio, un grupo hexiltio o similares. El término “grupo alquieno inferior” significa un grupo alquieno de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como a metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo propileno o similares; el término “grupo alquenilo inferior” significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono tales como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 2-metilalilo, un grupo 2-metil-1-propenilo o similares; el término “grupo alquilo inferior cíclico” significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo o similares; el término “grupo alcoxi inferior cíclico” significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros tal como un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo cicloheptiloxi o similares; y el término “grupo alquilideno(inferior)metilo cíclico” significa un grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros tal como un grupo ciclopropilidenometilo, un grupo ciclobutilidenometilo, un grupo ciclopentilidenometilo, un grupo ciclohexilidenometilo o similares. El término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y el término “grupo haloalquilo inferior” significa el grupo alquilo inferior anterior sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes definidos antes. El término “grupo acilo inferior” significa un grupo acilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo, un grupo ciclohexilcarbonilo o similares; y el término “grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior” significa el grupo acilo inferior anterior sustituido con grupo alcoxi inferior anterior. El término “grupo alcoxi(inferior)carbonilo” significa un grupo aloxicarbonilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo butiloxicarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo *sec*-butiloxicarbonilo, un grupo *terc*-butiloxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo isopentiloxicarbonilo, un grupo *neo*-pentiloxicarbonilo, un grupo *terc*-pentiloxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo, y un grupo ciclohexiloxicarbonilo; el término “grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo” significa el grupo acilo inferior anterior sustituido con el grupo alcoxi(inferior)carbonilo anterior tal como un grupo 3-(etoxicarbonil)propionilo; y el término “grupo alcoxi(inferior)carbonilo” sustituido con alcoxi inferior significa el grupo alcoxi(inferior)carbonilo anterior sustituido con el grupo alcoxi anterior tal como un grupo 2-metoxietoxicarbonilo. El término “grupo aciloxi(inferior)metilo” significa un grupo hidroximetilo *O*-sustituido con el grupo acilo inferior anterior; y el término “grupo alcoxi(inferior)carboniloximetilo” significa un grupo hidroximetilo *O*-sustituido con el grupo alcoxi(inferior)carbonilo anterior. El término “grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo” significa un grupo univalente derivado de un heterociclo aromático tal como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol, furazano, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina o similares. El término “grupo protector de hidroxi” significa un grupo protector de hidroxi utilizado en síntesis orgánica general tal como un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo o similares.

ES 2 319 263 T3

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención y sus profármacos se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



donde X e Y representan un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno, un grupo mesiloxi o un grupo tosiloxi; R³ representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R⁴ representa un grupo metilo o un grupo etilo; R⁵ representa un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico o un grupo representado por la fórmula general: P¹⁰-O-A¹- donde P¹⁰ y A¹ tienen los mismos significados que se han definido antes; y R, R⁰, R¹, R², Q, Q², T y T² tienen los mismos significados que se han definido antes.

Procedimiento 1

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (VII) se puede preparar condensando un derivado bencílico representado por la anterior fórmula general (V) con un cetoacetato representado por la anterior fórmula general (VI) en presencia de una base tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden ilustrar 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

ES 2 319 263 T3

Procedimiento 2

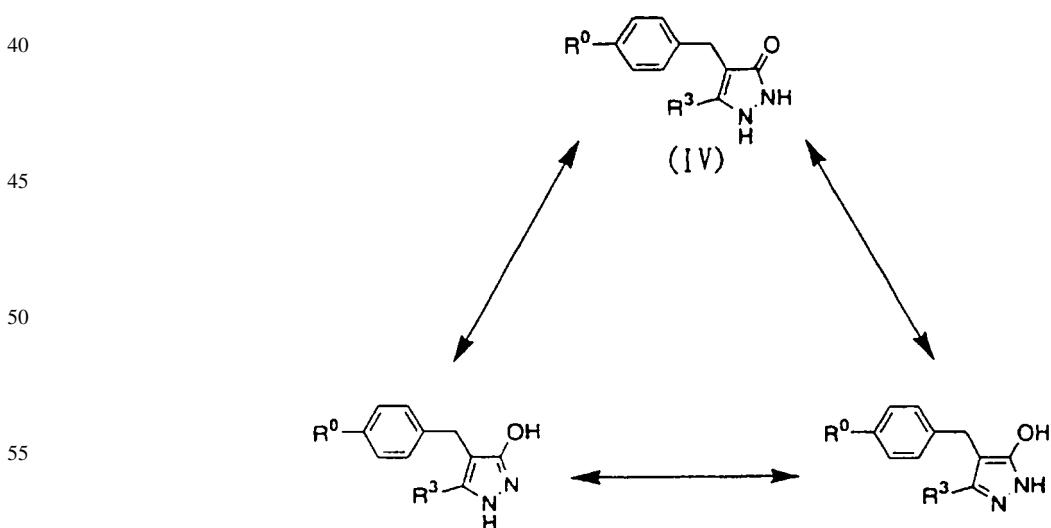
Un derivado de bencilpirazol representado por la anterior fórmula general (IV) de la presente invención se puede preparar condensando un compuesto representado por la anterior fórmula general (VII) con hidrazina o monohidrato de hidrazina en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden ilustrar tolueno, tetrahidrofurano, cloroformo, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de refluxo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados. El derivado de pirazolona obtenido representado por la anterior fórmula general (IV) se puede utilizar también en el procedimiento 3 después de convertirlo en una sal del mismo de la manera habitual.

Procedimiento 3

15) 1) En el caso de los derivados de bencilpirazol representados por la anterior fórmula general (IV) donde R³ es un grupo alquilo inferior, se puede preparar un grupo correspondiente al compuesto representado por la anterior fórmula general (VIII) sometiendo un derivado de bencilpirazol correspondiente representado por la anterior fórmula general (IV) a glucosilación utilizando acetobromo- α -D-glucosa en presencia de una base tal como carbonato de plata en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de glucosilación, se pueden ilustrar tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de refluxo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

20) 2) En el caso de los derivados de bencilpirazol representados por la anterior fórmula general (IV) donde R³ es un grupo haloalquilo inferior, un grupo correspondiente al compuesto representado por la anterior fórmula general (VIII) se puede preparar sometiendo un derivado de bencilpirazol correspondiente representado por la anterior fórmula general (IV) a glucosilación utilizando acetobromo- α -D-glucosa en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de glucosilación, se pueden ilustrar acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de refluxo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

35) En los compuestos representados por la anterior fórmula general (IV) de la presente invención como sustancias de partida, pueden existir los tres siguientes tautómeros, basándose su variación en el cambio de las condiciones de reacción. Los compuestos representados por la anterior fórmula general (IV) de la presente invención incluyen todos los compuestos descritos como se expone a continuación:



Procedimiento 4-1

65) Un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la anterior fórmula general (IX) se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (VIII) a hidrólisis alcalina y opcionalmente separación de un grupo protector de hidroxi de la manera habitual. En cuanto al disolvente utilizado en la hidrólisis

ES 2 319 263 T3

alcalina, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, una mezcla disolvente de los mismos y similares, y en cuanto a la base utilizada, se pueden ilustrar hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 6 horas, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

5

Procedimiento 4-2

10 Un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (III) a hidrólisis alcalina y opcionalmente separación de un grupo protector de hidroxi de la manera habitual. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de hidrólisis, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, una mezcla disolvente de los mismos y similares, y en cuanto a la base, se pueden ilustrar hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 6 horas, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

15

20 Procedimiento 5-1

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (III) de la presente invención se puede preparar sometiendo un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la anterior fórmula general (VIII) a *N*-alquilación opcionalmente utilizando un agente *N*-alquilante representado por la anterior fórmula general (X) en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente inerte, y opcionalmente a desprotección de la manera habitual. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la *N*-alquilación, se pueden ilustrar acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados. El compuesto obtenido representado por la anterior fórmula general (III) se puede utilizar también en el procedimiento 4-2 después de convertirlo en una sal del mismo de la manera habitual.

25

30

Procedimiento 5-2

35

Un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención se puede preparar sometiendo un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la anterior fórmula general (IX) a *N*-alquilación opcionalmente utilizando un agente *N*-alquilante representado por la anterior fórmula general (X) en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, y ocasionalmente una cantidad catalítica de yoduro de sodio en un disolvente inerte, y opcionalmente a desprotección de la manera habitual. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la *N*-alquilación, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, etanol, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 10 minutos a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

40

45

Procedimiento 6

50 Un profármaco de un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la fórmula general (I) anterior (incluyendo un profármaco representado por la anterior fórmula general (II)) se puede preparar introduciendo grupos protectores de hidroxi y/o amino generalmente susceptibles de ser utilizados en un profármaco en un grupo hidroxi y/o un átomo de nitrógeno de un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la anterior fórmula general (II) de la manera habitual.

55

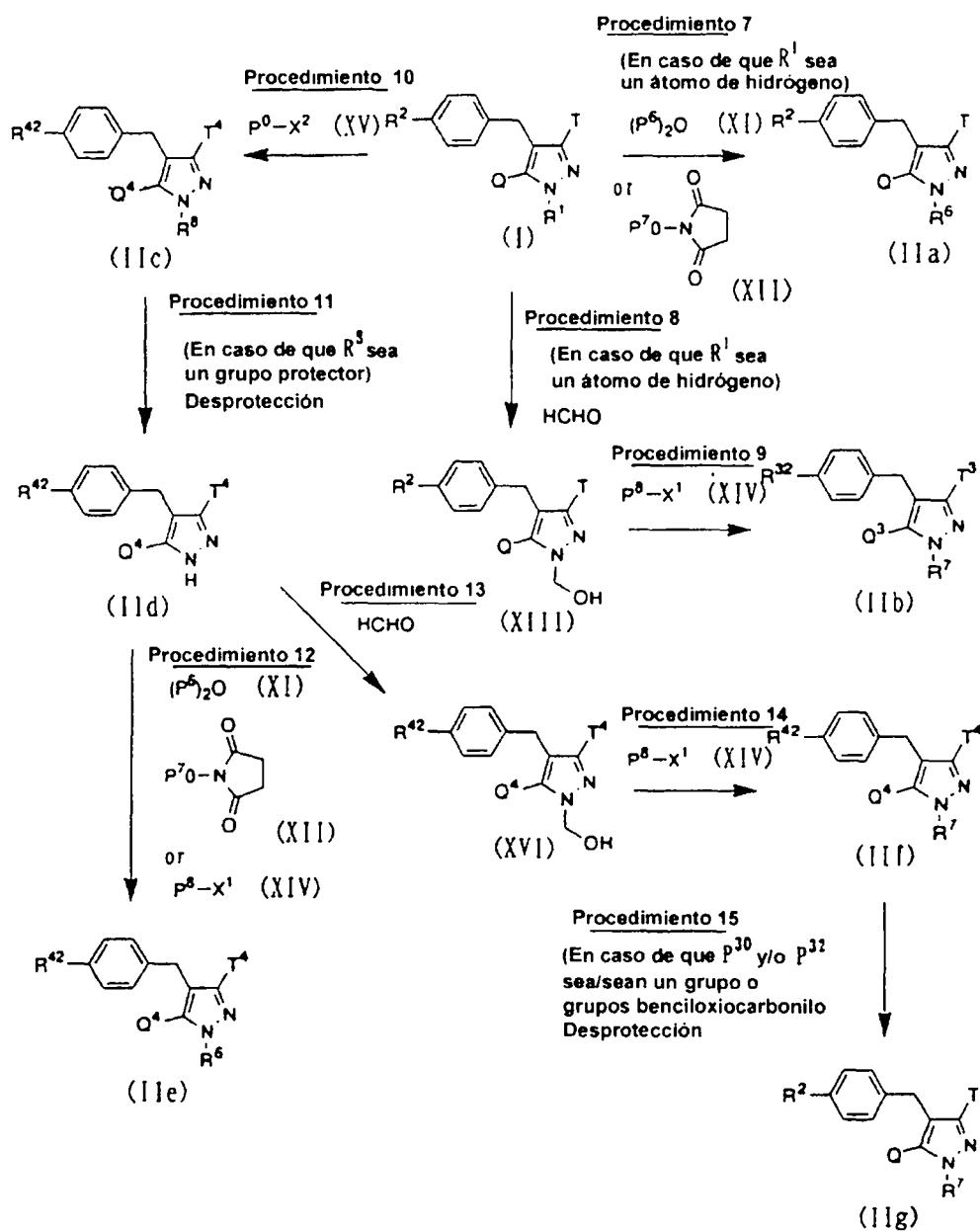
60

65

ES 2 319 263 T3

Por ejemplo, la reacción de transformación en un profármaco en el procedimiento 6 anterior se puede realizar de acuerdo con el siguiente procedimiento o procedimientos análogos:

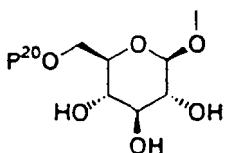
5



55

donde P^0 representa un grupo protector de hidroxi tal como un grupo acilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)-carbonilo sustituido con alcoxi inferior o un grupo benciloxicarbonilo; P^6 representa un grupo acilo inferior; P^7 representa un grupo alcoxi(inferior)carbonilo; P^8 representa un grupo acilo inferior o un grupo alcoxi(inferior)carbonilo; R^6 representa un grupo acilo inferior o un grupo alcoxi(inferior)carbonilo; R^7 representa un grupo acil(inferior)oximetilo o un grupo alcoxi(inferior)-carboniloximetilo; R^8 representa un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico, un grupo acilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)-carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo sustituido con alcoxi inferior, un grupo benciloxicarbonilo, o un grupo representado por la fórmula general: $P^{21}-O-A^1-$ donde P^{21} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi tal como un grupo acilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)-carbonilo sustituido con alcoxi inferior o un grupo benciloxicarbonilo; y A^1 representa un grupo alquieno inferior; X^1 y X^2 representan un grupo eliminable tal como un átomo de bromo o un átomo de cloro; uno de Q^3 y T^3 representa un grupo representado por la fórmula general:

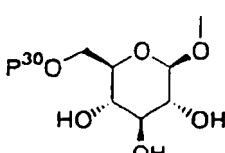
5



donde P^{20} representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo inferior o un grupo alcoxi(inferior)carbonilo; y el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloacilo inferior; R^{32} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, o un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, 10 o un grupo representado por la fórmula general: $P^{22}-O-A^2-$ donde P^{22} representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo inferior o un grupo alcoxi(inferior)carbonilo; y A^2 representa un grupo alquieno inferior; y con la condición de que 15 al menos uno de P^{20} y P^{22} representa un grupo acilo inferior o un grupo alcoxi(inferior)carbonilo y uno de Q^4 y T^4 representa un grupo representado por la fórmula general:

20

25



donde P^{30} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi tal como un grupo acilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)-carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo sustituido con alcoxi inferior o un grupo benciloxicarbonilo; y el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R^{42} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, o un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, 30 o un grupo representado por la fórmula general: $P^{32}-O-A^2-$ donde P^{32} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi tales como un grupo acilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)-carbonilo sustituido con alcoxi inferior o un grupo benciloxicarbonilo; y A^2 representa un grupo alquieno inferior; y con la condición de que al menos uno de P^{21} , P^{30} y P^{32} representa un grupo protector de hidroxi tal como 35 un grupo acilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)-carbonilo sustituido con alcoxi inferior o un grupo benciloxicarbonilo; y R^1 , R^2 , Q y T tienen los mismos significados que se han definido antes.

45

Procedimiento 7

Un profármaco representado por la anterior fórmula general (IIa) se puede preparar protegiendo un átomo de nitrógeno de un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la fórmula general (I) anterior con un anhídrido de ácido alifático representado por la anterior fórmula general (XI) en un ácido alifático tal como ácido acético usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo usualmente durante 30 minutos a 1 día, o alternativamente, con un derivado de succinimida representado por la anterior fórmula general (XII) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano usualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante 1 hora a 1 día. El tiempo de reacción se puede variar apropiadamente basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

55

Procedimiento 8

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (XIII) se puede preparar introduciendo un grupo hidroximetilo en un átomo de nitrógeno de un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la fórmula general (I) anterior utilizando formaldehído en diversos disolventes. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, se pueden ilustrar agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

ES 2 319 263 T3

Procedimiento 9

Un profármaco representado por la anterior fórmula general (IIb) se puede preparar protegiendo el grupo hidroximetilo de un compuesto representado por la anterior fórmula general (XIII) con un reactivo de protección representado por la anterior fórmula general (XIV) en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina o 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano en un disolvente inerte o sin disolvente. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden ilustrar diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, éter diisopropílico, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, *terc*-butanol, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -40°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 2 días, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

15 Procedimiento 10

Un profármaco representado por la anterior fórmula general (IIc) o un compuesto análogo del mismo se pueden preparar protegiendo un átomo de nitrógeno y/o un grupo hidroxi de un derivado de glucopiraniloxipirazol representado por la fórmula general (I) anterior con un reactivo de protección representado por la anterior fórmula general (XV) en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina o 1,4-diazabiciclo[2,2,2]-octano en un disolvente inerte o sin disolvente. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden ilustrar diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, éter diisopropílico, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, *terc*-butanol, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -40°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 2 días, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

Procedimiento 11

30 Un profármaco representado por la anterior fórmula general (IId) o un compuesto análogo del mismo se pueden preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIc) a desacilación en presencia de una base débil tal como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio en un disolvente alcoholílico tal como metanol o etanol. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 15 minutos a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

Procedimiento 12

40 Un profármaco representado por la anterior fórmula general (IIe) o un compuesto análogo del mismo se pueden preparar protegiendo un átomo de nitrógeno de un compuesto representado por la anterior fórmula general (IId) con un anhídrido de ácido alifático representado por la anterior fórmula general (XI) en un ácido alifático tal como ácido acético usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo usualmente durante 30 minutos a 1 día, o alternativamente, con 45 un derivado de succinimida representado por la anterior fórmula general (XII) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano usualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante 1 hora a 1 día, y adicionalmente alternativamente, con un reactivo de protección representado por la anterior fórmula general (XIV) en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina o 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano en un disolvente inerte tal como diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, éter diisopropílico, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, *terc*-butanol o una mezcla disolvente de los mismos, o sin disolvente usualmente de -40°C a la temperatura de reflujo durante 30 minutos a 2 días. El tiempo de reacción se puede variar apropiadamente basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

55 Procedimiento 13

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (XVI) se puede preparar introduciendo un grupo hidroximetilo en un átomo de nitrógeno de un compuesto representado por la anterior fórmula general (IId) utilizando formaldehído en diversos disolventes. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, se pueden ilustrar agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

65

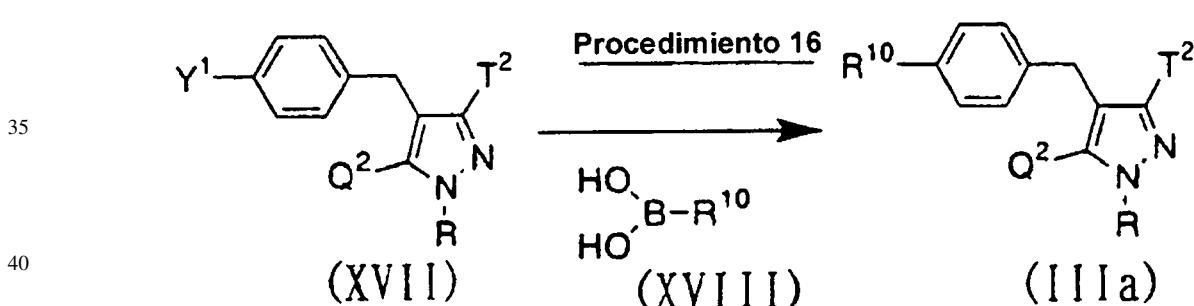
Procedimiento 14

Un profármaco representado por la anterior fórmula general (IIf) o un compuesto análogo del mismo se pueden preparar protegiendo un grupo hidroximetilo de un compuesto representado por la anterior fórmula general (XVI) con un reactivo de protección representado por la anterior fórmula general (XIV) en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, picolina, lutidina, colidina, quinuclidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina o 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano en un disolvente inerte o sin disolvente. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden ilustrar diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, éter diisopropílico, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, terc-butanol, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -40°C a la temperatura de refluxo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 2 días, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

15 Procedimiento 15

Un profármaco representado por la anterior fórmula general (II g) se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIf) a desprotección en presencia de un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se 20 pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de refluxo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción empleados.

25 De los compuestos representados por la anterior fórmula general (III), los siguientes compuestos donde R⁰ es un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



45 donde R¹⁰ representa un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo; Y¹ representa un grupo eliminable tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y R, Q² y T² tienen los mismos significados que se han definido antes.

Procedimiento 16

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIIa) se puede preparar sometiendo un derivado de glucopiranoxipirazol representado por la anterior fórmula general (XVII) que se puede preparar utilizando la sustancia de partida correspondiente de una manera similar a los procedimientos 1 a 3 anteriores y 5-1 a una reacción de acoplamiento de Suzuki utilizando un compuesto borato representado por la anterior fórmula general (XVIII) en presencia de una base tal como fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y terc-butóxido de potasio, y un catalizador metálico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis(dibencildidenacetona)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en diversos disolventes. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, se pueden ilustrar 1,2-dimetoxietano, tolueno, etanol, agua, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura ambiente a la temperatura de refluxo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, basándose su variación en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

65 Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior y los profármacos de la presente invención obtenidos mediante los procedimientos de producción anteriores se pueden aislar y purificar mediante métodos de separación convencionales tales como recristalización fraccionada, purificación utilizando cromatografía, extracción con disolvente y extracción en fase sólida. Los procedimientos para el aislamiento o la purificación

ES 2 319 263 T3

se pueden realizar ocasionalmente en cualquier procedimiento de producción de los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior y sus profármacos.

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención

- 5 y sus profármacos se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables de la manera habitual. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido adipíco, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oleico, ácido láctico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y similares, sales de ácido con aminas orgánicas tales como 2-aminoetanol, piperidina, morfolina, pirrolidina y similares, y sales con bases inorgánicas tales como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio y similares.

- 10 15 Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención y sus profármacos incluyen sus solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como etanol y agua.

Entre los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención y sus profármacos, existen dos isómeros geométricos en cada compuesto que tiene un enlace insaturado. En 20 la presente invención, se puede emplear cualquiera del isómero cis(Z) o isómero trans(E).

Entre los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención y sus profármacos, existen dos isómeros ópticos, el isómero R y el isómero S, en cada compuesto que tiene 25 un átomo de carbono asimétrico excluyendo el radical glucopiranosiloxi. En la presente invención, se puede emplear cualquiera del isómero R o el isómero S, y también se puede emplear una mezcla de ambos isómeros.

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención y sus profármacos muestran una excelente actividad inhibidora de SGLT2 humano. Por otra parte, puesto que WAY-123783 tiene una actividad inhibidora de SGLT2 humano extremadamente débil, no se puede esperar que ejerza 30 un efecto suficiente como inhibidor de SGLT2 humano. Por lo tanto, los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados de la presente invención y sus profármacos son extremadamente útiles como fármacos para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia tales como la diabetes, las complicaciones diabéticas (p. ej., retinopatía, neuropatía, nefropatía, ulceras, macroangiopatía), obesidad, hiperinsulinemia, trastorno del metabolismo de la glucosa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos, 35 aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia, gota o similares.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar adecuadamente combinados con al menos un miembro seleccionado entre fármacos distintos de los inhibidores de SGLT2. Los ejemplos de los fármacos que se 40 pueden utilizar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-45 quiroinositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la 50 dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, el factor de crecimiento insulínico tipo I, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (p. ej., PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un antagonista del adrenoceptor β_3 , un inhibidor de la 55 acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormonas tiroideas, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestreante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia 60 de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del adrenoceptor α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un 65 alcalinizador urinario.

En el caso de los usos del compuesto de la presente invención combinado con uno o más de los fármacos anteriores, la presente invención incluye o bien las formas de dosificación de administración simultánea en forma de una sola

preparación o bien preparaciones separadas por medio de la misma o diferente ruta de administración, y la administración a diferentes intervalos de dosificación como preparaciones separadas por medio de la misma o diferente ruta de administración. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y uno o más de los fármacos anteriores incluye tanto las formas de dosificación como una sola preparación y preparaciones separadas para combinarlas como se ha mencionado antes.

Los compuestos de la presente invención pueden obtener efectos más ventajosos que los efectos aditivos en la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores cuando se utilizan adecuadamente combinados con los fármacos anteriores. Asimismo, la dosis de administración se puede disminuir en comparación con la administración de cualquier fármaco solo, o se pueden evitar o bajar los efectos adversos de la administración simultánea de fármacos distintos de los inhibidores de SGLT2.

Los compuestos concretos por lo que respecta a los fármacos anteriores utilizados para combinarlos y las enfermedades preferibles que se van a tratar se ejemplifican a continuación. No obstante, la presente invención no está limitada a esto, y por ejemplo, los compuestos concretos incluyen sus compuestos libres, y sus sales farmacéuticamente aceptables u otras.

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

Como inhibidores de la absorción de glucosa, se ilustran inhibidores de la α -glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglitato, MDL-25.637, camiglibosa y MDL-73,945, e inhibidores de la α -amilasa tales como AZM-127. Los inhibidores de la absorción de glucosa se utilizan preferiblemente para la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la hiperinsulinemia o los trastornos del metabolismo de la glucosa, y más preferiblemente para la diabetes o los trastornos del metabolismo de la glucosa debidos a la inhibición de la digestión enzimática gastrointestinal de los carbohidratos contenidos en los alimentos, y la inhibición o el retraso de la absorción de glucosa en el organismo.

Como biguanidas, se ilustran fenformina, hidrocloruro de buformina, hidrocloruro de metformina y similares. Las biguanidas se utilizan preferiblemente para diabetes, las complicaciones diabéticas, la hiperinsulinemia o los trastornos del metabolismo de la glucosa, y más preferiblemente para la diabetes, la hiperinsulinemia o los trastornos del metabolismo de la glucosa debidos a la disminución del nivel de glucosa en sangre por los efectos inhibidores de la gluconeogenesis hepática, los efectos aceleradores de la glucolisis anaerobia en tejidos o los efectos mejoradores de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos.

Como potenciadores de la secreción de insulina, se ilustran tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metililurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina sódica, glipinamida, fenbutamida, tolcliamida, glimepirida, nateglinida, hidrato cálcico de mitiglinida, repaglinida y similares. Los mejoradores de la secreción de insulina se utilizan preferiblemente para la diabetes, las complicaciones diabéticas o los trastornos del metabolismo de la glucosa, y más preferiblemente para la diabetes o los trastornos del metabolismo de la glucosa debido a la reducción del nivel de glucosa en sangre mediante la actuación sobre las células β pancreáticas y el aumento de la secreción de insulina.

Como preparaciones de insulina, se ilustran la insulina humana, los análogos de insulina humana, la insulina de animales subnutridos y similares. Las preparaciones de insulina se utilizan preferiblemente para la diabetes, las complicaciones diabéticas o los trastornos del metabolismo de la glucosa, y más preferiblemente para la diabetes o los trastornos del metabolismo de la glucosa.

Como antagonistas del receptor de glucagón, se ilustran BAY-27-9955, NNC-92-1687 y similares; como estimuladores de quinasas del receptor de insulina, se ilustran TER-17411, L-783281, KRX-613 y similares; como inhibidores de la tripeptidil peptidasa II, se ilustran UCL-1397 y similares; como inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, se ilustran NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 y similares; como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B se ilustran, PTP-112, OC-86839, PNU-177496 y similares; como inhibidores de la glucógeno fosforilasa, se ilustran NN-4201,

ES 2 319 263 T3

CP-368296 y similares; como inhibidores de la fructosa-bifosfatasa, se ilustran R-132917 y similares; como inhibidores de la piruvato deshidrogenasa, se ilustran AZD-7545 y similares; como inhibidores de la gluconeogénesis hepática, se ilustran FR-225659 y similares; como análogos del péptido 1 de tipo glucagón, se ilustran exendina-4, CJC-1131 y similares; como agonistas del péptido 1 de tipo glucagón; se ilustran AZM-134, LY-315902 y similares; y como

5 amilina, análogos de amilina o agonistas de amilina, se ilustran acetato de pramlintida y similares. Estos fármacos, glucosa-6-fosfatase inhibidores, D-quiroinositol, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3, se utiliza un péptido 1 de tipo glucagón preferiblemente para la diabetes, las complicaciones diabéticas, la hiperinsulinemia o los trastornos del metabolismo de la glucosa, y más preferiblemente para la diabetes o los trastornos del metabolismo de la glucosa.

10 Como inhibidores de la aldosa reductasa, se ilustran gamolenato de ascorbilo, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinilo, ponarestat, risarestat, zenarestat, minarestat, metosorbinilo, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat y similares. Los inhibidores de la aldosa reductasa se utilizan preferiblemente para las complicaciones dia-
15 béticas debidas a la inhibición de la aldosa reductasa y a la disminución de la acumulación intracelular excesiva de sorbitol en la ruta acelerada de polioles que están en condiciones hiperglucémicas continuas en los tejidos en las complicaciones diabéticas.

20 Como inhibidores de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, se ilustran la piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, el hidrocloruro de pimagedina y similares. Los inhibidores de la formación de pro-
ductos finales de glucosilación avanzada se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas debido a la
25 inhibición de la formación de los productos finales de glucosilación avanzada que se acelera en condiciones hiperglu-
cémicas continuas en la diabetes y disminuyen el daño celular.

25 Como inhibidores de la proteína quinasa C, se ilustran LY-333531, midostaurina y similares. Los inhibidores de la
proteína quinasa C se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas debido a la inhibición de la actividad
25 proteína quinasa C que es acelerada en condiciones hiperglucémicas continuas en la diabetes.

30 Como antagonista del receptor de ácido γ -aminobutírico, se ilustran el topiramato y similares; como antagonistas del canal de sodio, se ilustran hidrocloruro de mexiletina, oxcarbazepina y similares; como inhibidores del factor de transcripción NF- κ B, se ilustran dextropotam y similares; como inhibidores de la peroxidasa lipídica, se ilustran mesilato de tirilazad y similares; como inhibidores de la dipeptidasa ácida ligada a α -N-acetilada, se ilustran GPI-5693 y similares; y como derivados de carnitina, se ilustran carnitina, hidrocloruro de levacecarnina, cloruro de levocarnitina, levocarnitina, ST-261 y similares. Estos fármacos, el factor de crecimiento insulínico tipo I, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, los análogos del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, uridina, 5-hidroxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida e Y-128 se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas.

35 Como inhibidores de la hidroximetil glutaril coenzima A reductasa, se ilustran cerivastatina sódica, pravastatina sódica, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sódica, hidrato cálcico de atorvastatina, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatina cálcica, rosuvastatina cálcica, colesterolona, dalcavastatina, acitemato, mevastatina, crilvastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089, bervastatina y similares. Los inhibidores de la hidroximetil glutaril coenzima A reductasa se utilizan preferiblemente para la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, los trastornos del metabolismo de lípidos o la aterosclerosis, y más preferiblemente para la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia o la aterosclerosis debido a la disminución del nivel de colesterol en sangre mediante la inhibición de la hidroximetil glutaril coenzima A reductasa.

40 Como derivados de ácido fíbrico, se ilustran bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clo-
fibrato, clofibrato aluminio, ácido clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato,
45 simfibrato, teofibrato, AHL-157 y similares. Los derivados de ácido fíbrico se utilizan preferiblemente para la hiper-
insulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, los trastornos del metabolismo de lípidos o la
aterosclerosis, y más preferiblemente para la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia o la aterosclerosis debido a la acti-
vación de la lipasa lipoproteica hepática y el aumento de la oxidación de ácido grasos, conduciendo a la disminución
del nivel de triglicéridos en sangre.

50 Como agonistas del adrenoceptor β_3 , se ilustran BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 y similares. Los agonistas del adrenoceptor β_3 se utilizan preferiblemente para la obesidad,
55 la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia o los trastornos del metabolismo de lípidos, y más preferiblemente para la obesidad o la hiperinsulinemia debido a la estimulación del adrenoceptor β_3 en el tejido adiposo y el aumento de la oxidación de ácidos grasos, conduciendo a la inducción del gasto de energía.

60 Como inhibidores de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, se ilustran NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C8-434, avasimibe, CI-976, RP-64477, F-1394, eldacimibe, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibe, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, eflu-
65 cimibe y similares. Los inhibidores de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se utilizan preferiblemente para

ES 2 319 263 T3

la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia o los trastornos del metabolismo de lípidos, y más preferiblemente para la hiperlipidemia o la hipercolesterolemia debido a la reducción del nivel de colesterol en sangre mediante la inhibición de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa.

5 Como agonistas del receptor de hormonas tiroideas, se ilustran liotironina sódica, levotiroxina sódica, KB-2611 y similares; como inhibidores de la absorción de colesterol, se ilustran ezetimibe, SCH-48461 y similares; como inhibidores de lipasa, se ilustran orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 y similares; como inhibidores de la carnitina palmitoiltransferasa, se ilustran etomoxir y similares; como inhibidores de la escualeno sintasa, se ilustran SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 y similares; como derivados de ácido nicotínico, se ilustran ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, acipimox, nicorandil y similares; como secuestrantes de ácidos biliares, se ilustran colestiramina, colestilan, hidrocloruro de colesevelam, GT-102-279 y similares; como inhibidores del cotransportador de sodio/ácidos biliares, se ilustran 264W94, S-8921, SD-5613 y similares; y como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, se ilustran PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 y similares. Estos fármacos, probcol, los inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, los inhibidores de lipoxigenasa y los potenciadores del receptor de lipoproteínas de baja densidad se utilizan preferiblemente para la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia o los trastornos del metabolismo de lípidos.

20 Como supresores del apetito, se ilustran inhibidores de la absorción de monoaminas, inhibidores de la absorción de serotonina, estimuladores de la liberación de serotonina, agonistas de serotonina (especialmente agonistas de 5HT_{2C}), inhibidores de la reabsorción de noradrenalina, estimuladores de la liberación de noradrenalina, agonistas del adrenoceptor α_1 , agonistas del adrenoceptor β_2 , agonistas de dopamina, antagonistas receptores cannabinoides, antagonistas del receptor de ácido γ -aminobutírico, antagonistas de histamina H₃, L-histidina, leptina, análogos de leptina, agonistas de receptores de leptina, agonistas de receptores de melanocortina (especialmente, agonistas de MC3-R, agonistas de MC4-R), hormona estimuladora de melanocitos α , transscrito regulado por cocaína y anfetamina, proteína mahogany, agonistas de enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, bombesina, agonistas de colecistoquinina (especialmente agonistas de CCK-A), hormona liberadora de corticotropina, análogos de la hormona liberadora de corticotropina, agonistas de la hormona liberadora de corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de somatostatina, agonistas del receptor de somatostatina, péptido activador de la adenilato ciclase de la pituitaria, factor neurotrófico derivado de cerebro, factor neurotrófico ciliar, hormona liberadora de tirotropina, neurotensina, sauvagina, antagonistas del neuropéptido Y, antagonistas de péptidos opioides, antagonistas de galanina, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, inhibidores de la proteína relacionada con agouti y antagonistas del receptor de orexina. Concretamente, como inhibidores de la absorción de monoaminas, se ilustran mazindol y similares; como inhibidores de la absorción de serotonina, se ilustran hidrocloruro de dexfenfluramina, fenfluramina, hidrocloruro de sibutramina, maleato de fluvoxamina, hidrocloruro de sertralina y similares; como agonistas de serotonina, se ilustran inotriptano, (+)-norfenfluramina y similares; como inhibidores de la reabsorción de noradrenalina, se ilustran buproprion, GW-320659 y similares; como estimuladores de la liberación de noradrenalina, se ilustran rolipram, YM-992 y similares; como agonistas del adrenoceptor β_2 , se ilustran anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzphetamine, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropion, fenilpropanolamina, clobenzorex y similares; como agonistas de dopamina, se ilustran ER-230, doprexina, mesilato de bromocriptina y similares; como antagonistas de receptores cannabinoides, se ilustran rimonabant y similares; como antagonistas del receptor de ácido γ -aminobutírico, se ilustran topiramato y similares; como antagonistas de histamina H₃, se ilustran GT-2394 y similares; como leptina, análogos de leptina o agonistas del receptor de leptina, se ilustran LY-355101 y similares; como agonistas de colecistoquinina (especialmente agonistas de CCK-A), se ilustran SR-146131, SSR-125180, BP-3,200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 y similares; y como antagonistas del neuropéptido Y, se ilustran SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 y similares. Los supresores del apetito se utilizan preferiblemente para la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, los trastornos del metabolismo de la glucosa, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, los trastornos del metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema, la hiperuricemia o la gota, y más preferiblemente para la obesidad debido a la estimulación o inhibición de las actividades de las monoaminas intracerebrales o los péptidos bioactivos en el sistema regulador del apetito central y la supresión del apetito, conduciendo a la reducción de la entrada de energía.

55 Como inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, se ilustran captopril, maleato de enalapril, alacepril, hidrocloruro de delapril, ramipril, lisinopril, hidrocloruro de imidapril, hidrocloruro de benazepril, monohidrato de ceronapril, cilazapril, fosinopril sódico, perindopril, erbumina, movaltipril cálcico, hidrocloruro de quinapril, hidrocloruro de spirapril, hidrocloruro de temocapril, trandolapril, zofenopril cálcico, hidrocloruro de moexipril, rentiapril y similares. Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

60 Como inhibidores de la endopeptidasa neutra, se ilustran omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril y similares. Los inhibidores de la endopeptidasa neutra se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

65 Como antagonistas del receptor de angiotensina II, se ilustran candesartan, cilexetil, candesartan cilexetil/hidroclorotiazida, losartan potásico, mesilato de eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 y similares. Los antagonistas de receptor de angiotensina II se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

ES 2 319 263 T3

Como inhibidores de la enzima conversora de endotelina, se ilustran CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 y similares; como antagonistas del receptor de endotelina, se ilustran L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentan sódico, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, tezosentan sódico, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentan, BMS-207940 y similares. Estos fármacos se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas o la hipertensión, y más preferiblemente para la hipertensión.

Como agentes diuréticos, se ilustran clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencil-hidroclorotiazida, penflutizida, meticolotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrane, canrenoato potásico, espironolactona, triamtereno, aminofilina, hidrocloruro de cicletanina, LLU- α , PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, hidrocloruro de conivaptan y similares. Los fármacos diuréticos se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva o el edema, y más preferiblemente para la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva o el edema debido a la reducción de la presión sanguínea o a la mejora del edema mediante el aumento de la excreción urinaria.

Como antagonistas de calcio, se ilustran aranidipina, hidrocloruro de efonidipina, hidrocloruro de nicardipina, hidrocloruro de barnidipina, hidrocloruro de benidipina, hidrocloruro de manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nítrenedipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, besilato de amlodipino, pranidipina, hidrocloruro de lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, hidrocloruro vatanidipina, lemildipina, hidrocloruro de diltiazem, maleato de clentiazem, hidrocloruro de verapamil, S-verapamil, hidrocloruro de fasudil, hidrocloruro de bepridil, hidrocloruro de galopamil y similares; como agentes antihipertensivos vasodilatadores, se ilustran indapamida, todralazina hidrocloruro, hidralazina hidrocloruro, cadralazina, budralazina y similares; como agentes bloqueadores simpáticos, se ilustran hidrocloruro de amosulol, hidrocloruro de terazosina, hidrocloruro de bunazosina, hidrocloruro de prazosina, mesilato de doxazosina, hidrocloruro de propranolol, atenolol, tartrato de metoprolol, carvedilol, nifradilol, hidrocloruro de celiprolol, nebivolol, hidrocloruro de betaxolol, pindolol, hidrocloruro de tercatolol, hidrocloruro de bevantolol, maleato de timolol, hidrocloruro de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, malonato de bopindolol, nifradilol, sulfato de penbutolol, hidrocloruro de acebutolol, hidrocloruro de tilisolol, nadolol, urapidil, indoramina y similares; como agentes antihipertensivos de acción central, se ilustran reserpina y similares; y como agonistas del adrenoceptor α_2 , se ilustran hidrocloruro de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, hidrocloruro de guanfacina, moxonidina, lofexidina, hidrocloruro de talipexol y similares. Estos fármacos se utilizan preferiblemente para la hipertensión.

Como agentes antiplaquetarios, se ilustran hidrocloruro de ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etilo, hidrocloruro de sarpogrelato, dihidrocloruro de dilazep, trapidil, beraprost sódico, aspirina y similares. Los agentes antiplaquetarios se utilizan preferiblemente para la aterosclerosis o la insuficiencia cardíaca congestiva.

Como inhibidores de la síntesis de ácido úrico, se ilustran allopurinol, oxipurinol y similares; como agentes uricosúricos, se ilustran benzboromarona, probenecida y similares; y como alcalinizadores urinarios, se ilustran hidrógenocarbonato de sodio, citrato potásico, citrato sódico y similares. Estos fármacos se utilizan preferiblemente para la hiperuricemia o la gota.

En el caso de la utilización combinada con fármacos distintos de los inhibidores de SGLT2, por ejemplo, en el uso para la diabetes, es preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito; es más preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina y un agonista de amilina; y lo más preferible es la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, una preparación de insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina y una preparación de insulina. De un modo similar, en el uso para las complicaciones diabéticas, es preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un

inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación 5 de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, el factor de crecimiento insulínico tipo I, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el 10 factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima 15 conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina y un agente diurético; y es más preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra y un antagonista del receptor de angiotensina II. Además, en el uso para la obesidad, es preferible la combinación con al menos un miembro del grupo 20 que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor 25 de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista del adrenoceptor β_3 y un supresor del apetito; y es más preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un agonista del adrenoceptor β_3 y es más preferible 30 un supresor del apetito.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, se utilizan diferentes formas de dosificación dependiendo de sus usos. Como ejemplos de las formas de dosificación, se ilustran los polvos, los gránulos, los gránulos finos, los jarabes secos, los comprimidos, las cápsulas, las inyecciones, las soluciones, las pomadas, los supositorios, las cataplasmas y similares, que se administran oralmente o parenteralmente.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante mezcla o dilución y disolución con aditivos farmacéuticos apropiados tales como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, agentes isotónicos, antisépticos, agentes humectantes, emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, adyuvantes 35 de la disolución y similares, y formular la mezcla de acuerdo con métodos farmacéuticamente convencionales dependiendo de sus formas de dosificación. En el caso del uso del compuesto de la presente invención combinado con fármacos distintos de los inhibidores de SGLT2, se pueden preparar formulando cada ingrediente activo junto o individualmente.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, la dosificación de un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo como ingrediente activo se decide apropiadamente dependiendo de la edad, el sexo, el peso corporal y el grado de los síntomas y el tratamiento de cada paciente, que se encuentra aproximadamente en el intervalo de 0,1 a 1.000 mg por día por ser humano adulto en el caso de la administración oral y aproximadamente 45 en el intervalo de 0,01 a 300 mg por día por ser humano adulto en el caso de la administración parenteral, y la dosis diaria se puede dividir en una a varias dosis por día y administrar adecuadamente. Asimismo, en el caso del uso del compuesto de la presente invención combinado con los fármacos distintos de los inhibidores de SGLT2, la dosificación del compuesto de la presente invención se puede reducir dependiendo de la dosificación de los fármacos distintos de los inhibidores de SGLT2.

La presente invención se ilustra adicionalmente con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. No obstante, la presente invención no está limitada a eso.

55 Ejemplo de Referencia 1

4-(Ciclopropilidenometil)benzoato de metilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,27 g) en tetrahidrofuran (40 mL) se le añadió bromuro de ciclopripilfenil-fosfonio (2,6 g), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió tereftalaldehido de metilo (1,0 g), y la mezcla se agitó a 70°C durante 7 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/diclorometano = 1/1) para producir 4-(ciclopropilidenometil)benzoato de metilo (0,80 g).

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

ES 2 319 263 T3

1,15-1,30 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 3,91 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,95-8,05 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 2

5 Alcohol 4-(ciclopropilidenometil)bencílico

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,16 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se le añadió 4-(ciclopropilidenometil)benzoato de metilo (0,80 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua (0,4 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 3 días. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se separó a presión reducida para producir alcohol 4-(ciclopropilidenometil)bencílico (0,69 g).

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

1,15-1,25 (2H, m), 1,35-1,50 (2H, m), 1,61 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,68 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,70-6,80 (1H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,50-7,55 (2H, m)

20 Ejemplo 1

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

A una disolución de alcohol 4-(ciclopropilidenometil)bencílico (0,21 g) y trietilamina (0,18 mL) en tetrahidrofurano se le añadió cloruro de metanosulfonio (0,10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble se separó mediante filtración. Se añadió una disolución del metanosulfonato de 4-(ciclopropilidenometil)bencílico obtenido en tetrahidrofurano a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,052 g) y acetoacetato de metilo (0,14 mL) en 1,2-dimetoxietano, y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrógenoocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. A una disolución del residuo en tolueno se le añadió hidrazina anhidra (0,12 mL), y la mezcla se agitó a 95°C durante 10 minutos. El disolvente de la mezcla de reacción se separó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para producir 5-metil-4-{[4-(ciclopropilidenometil)fenil]metil}-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (0,032 g).

35 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

1,10-1,20 (2H, m), 1,30-1,45 (2H, m), 2,00 (3H, s), 3,52 (2H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

40

Ejemplo 2

5-Metil-4-{[4-(ciclopropilidenometil)fenil]metil}-3-(2, 3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

45

A una suspensión de 5-metil-4-{[4-(ciclopropilidenometil)fenil]metil}-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (0,026 g) y acetobromo-α-D-glucosa (0,049 g) en tetrahidrofurano se le añadió carbonato de plata (0,036 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche protegiéndola de la luz. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (eluyente: tetrahidrofurano) y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/3) para producir 5-metil-4-{[4-(ciclopropilidenometil)-fenil]metil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,010 g).

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

55 1,10-1,20 (2H, m), 1,30-1,45 (2H, m), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,11 (3H, s), 3,50-3,70 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,1, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,65 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

60 Ejemplo de Referencia 3

4-ciclopropilbenzaldehído

A una disolución de 4-bromoestireno (1,83 g) en diclorometano (5 mL) se le añadió dietilcinc (1 mol/L, 30 mL) en atmósfera de argón a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla cloroyodometano (4,3 mL), y la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 9 días. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida para producir

ES 2 319 263 T3

4-ciclopropilbromobenceno. El 4-ciclopropilbromobenceno obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL) y se enfrió a -78°C. A la disolución se le añadió gota a gota *terc*-butil litio (disolución en pentano de 1,45 mol/L, 9,4 mL) en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de *N,N*-dimetilformamida (1,2 mL) en tetrahidrofurano (16 mL), y la mezcla se templó a 0°C y se agitó 5 durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 12/1) para producir 4-ciclopropilbenzaldehído (0,72 g).

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

0,60-0,75 (2H, m), 1,05-1,15 (2H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,7'-0-7,80 (2H, m), 9,94 (1H, s)

15 Ejemplo de Referencia 4

Alcohol 4-ciclopropilbencílico

20 A una disolución de 4-ciclopropilbenzaldehído (0,71 g) en metanol (10 mL) se le añadió borohidruro de litio (disolución en tetrahidrofurano de 2 mol/L, 3,7 mL), y la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una disolución de 1 mol/L de ácido clorhídrico y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para producir alcohol 4-ciclopropilbencílico (0,69 g).

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

0,60-0,75 (2H, m), 0,90-1,00 (2H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 4,62 (2H, s), 7,00-7,10 (2H, m), 7,20-7,30 (2H, m)

30 Ejemplo 3

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

35 A una disolución de alcohol 4-ciclopropilbencílico (1,1 g) en tetrahidrofurano (23 mL) se le añadieron trietilamina (1,2 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,66 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración. Se añadió una disolución del metanosulfonato de 4-ciclopropilbencílico obtenido en tetrahidrofurano a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,34 g) y acetooacetato de metilo (0,91 mL) en 1,2-dimetoxietano (26 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 13 horas. En la mezcla de reacción se vertió una 40 disolución acuosa saturada de hidrógenoocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (23 mL), a la disolución se le añadió monohidrato de hidrazina (1,1 mL), y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la materia insoluble resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después hexano y se secó a presión reducida para producir 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (1,22 g).

45 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

0,50-0,65 (2H, m), 0,80-0,95 (2H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,01 (3H, s), 3,58 (2H, s), 6,85-7,10 (4H, m)

50 Ejemplo 4

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

55 A una suspensión de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)-metil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (0,23 g) y acetobromo-α-D-glucosa (0,45 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió carbonato de plata (0,33 g), y la mezcla se agitó a 40°C durante 36 horas protegiéndola de la luz. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (eluyente: tetrahidrofurano) y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/2) para producir 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,30 g).

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

0,55-0,70 (2H, m), 0,85-1,00 (2H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,54 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,61 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 4,1, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,65 (1H, m), 6,85-7,05 (4H, m)

ES 2 319 263 T3

Ejemplo de Referencia 5

(E)-4-(But-1-en-1-il)benzoato de metilo

5 A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,97 g) en tetrahidrofurano (80 mL) se le añadió 4-(dietilfosforilmetil)benzoato de metilo (5,8 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de propionaldehído (1,6 mL) en tetrahidrofurano (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para producir (E)-4-(but-1-en-1-il)benzoato de metilo (2,5 g).

10

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

1,11 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,20-2,35 (2H, m), 3,90 (3H, s), 6,35-6,45 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,90-8,00 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 6

Alcohol (E)-4-(but-1-en-1-il)bencílico

20 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,2 g) en éter dietílico (100 mL) se le añadió una disolución de 4-(but-1-en-1-il)benzoato de metilo (2,5 g) en éter dietílico (20 mL) a 0°C, y la mezcla se calentó a refluo durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, a la mezcla se le añadieron agua (1,2 mL), una disolución acuosa de hidróxido de sodio (15%, 1,2 mL) y agua (3,6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 5 minutos. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para producir alcohol (E)-4-(but-1-en-1-il)bencílico (1,9 g).

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

35 1,09 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,15-2,30 (2H, m), 4,66 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,27 (1H, dt, J = 15,9, 6,3 Hz), 6,37 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,25-7,40 (4H, m)

Ejemplo 5

(E)-4-{{[4-(But-1-en-1-il)fenil]metil}-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona}

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 utilizando alcohol 4-(but-1-en-1-il)bencílico en lugar de alcohol 4-ciclopropilbencílico.

45 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

50 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,99 (3H, s), 2,10-2,25 (2H, m), 3,51 (2H, s), 6,23 (1H, dt, J = 16,0, 6,2 Hz), 6,32 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,05-7,10 (2H, m), 7,20-7,30 (2H, m)

Ejemplo 6

(E)-4-{{[4-(But-1-en-1-il)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4, 6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4 utilizando (E)-4-{{[4-(but-1-en-1-il)fenil]metil}-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

65 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,10-2,25 (2H, m), 3,57 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,3 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,65 (1H, m), 6,10-6,25 (1H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 7

1-Bromo-4-[(metoximetiloxi)metil]benceno

65 A una disolución de alcohol 4-bromobencílico (2,8 g) y diisopropiletilamina (2,5 g) en diclorometano (30 mL) se le añadió éter clorometílico (1,3 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con

ES 2 319 263 T3

agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para producir 1-bromo-4-[(metoximetiloxi)metil]benceno (3,0 g).

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

3,40 (3H, s), 4,54 (2H, s), 4,70 (2H, s), 7,20-7,30 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m)

10 Ejemplo de Referencia 8

Alcohol 4-(tiazol-2-il)bencílico

A una disolución de 1-bromo-4-[(metoximetiloxi)metil]benceno (3,0 g) en tetrahidrofuran (52 mL) se le añadió n-butil litio (disolución en hexano de 1,6 mol/L, 9,3 mL) a -78°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió borato de triisopropilo (2,6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida para producir ácido 4-[(metoximetiloxi)metil]fenilbórico (2,5 g). Una mezcla del ácido 4-[(metoximetiloxi)metil]fenilbórico obtenido (2,5 g), 2-bromotiazol (1,2 g), fluoruro de cesio (2,2 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,16 g) en 1,2-dimetoxietano (40 mL), etanol (10 mL) y agua (10 mL) se agitó a 85°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para producir 2-{4-[(metoximetiloxi)metil]fenil}tiazol (0,80 g). A una disolución de 2-{4-[(metoximetiloxi)metil]fenil}tiazol (0,80 g) en etanol (10 mL) se le añadió una disolución de 2 mol/L de ácido clorhídrico (5 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. Se añadió a la mezcla ácido clorhídrico concentrado (0,10 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para producir alcohol 4-(tiazol-2-il)bencílico (0,33 g).

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

35 4,76 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,90-8,05 (2H, m)

Ejemplo 7

5-Metil-4-{{[4-(tiazol-2-il)fenil]metil}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona}

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 utilizando alcohol 4-(tiazol-2-il)bencílico en lugar de alcohol 4-ciclopropilbencílico.

45 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

2,03 (3H, s), 3,60 (2H, s), 7,25-7,30 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,80-7,85 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 3,1 Hz)

Ejemplo 8

5-Metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-4-{{[4-(tiazol-2-il)fenil]metil}-1H-pirazol}

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4 utilizando 5-metil-4-{{[4-(tiazol-2-il)fenil]metil}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,13 (3H, s), 3,64 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,71 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,7, 12,2 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 3,8, 12,2 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,80-7,90 (3H, m)

Ejemplo de Referencia 9

4-[3-(Benciloxi)propil]bencílico alcohol

A una disolución de dietilfosfonoacetato etilo (4,4 mL) en tetrahidrofuran (40 mL) se le añadió hidruro de sodio (60%, 0,88 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución

ES 2 319 263 T3

de *mono*-(dietilacetal) de tereftalaldehido (4,2 g) en tetrahidrofurano (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en 5 columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para producir 4-(dietoximetil)cinamato de etilo (5,8 g). A una disolución del 4-(dietoximetil)cinamato de etilo obtenido (5,8 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añadió platino sobre polvo de carbono al 5% (0,58 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 10 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución del residuo en tetrahidrofurano (20 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,1 g) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 40 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se añadieron agua (1,1 mL), una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (1,1 mL) y agua (3,3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se separó a presión reducida para producir dietilacetal de 4-(3-hidroxipropil)benzaldehído (4,7 g). A una disolución del dietilacetal de 15 4-(3-hidroxipropil)benzaldehído obtenido (4,7 g) en dimetilformamida (100 mL) se le añadió hidruro de sodio (60%, 1,2 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió bromuro de bencilo (2,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida para producir dietilacetal de 4-[3-(benciloxi)propil]benzaldehído (6,4 g). A una 20 disolución del dietilacetal de 4-[3-(benciloxi)propil]-benzaldehído obtenido (6,4 g) en tetrahidrofurano (60 mL) se le añadió una disolución de 2 mol/L de ácido clorhídrico (10 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 mL), y a la disolución se le añadió borohidruro de 25 sodio (1,1 g) a 0°C. La mezcla se agitó durante 14 horas mientras volvía gradualmente a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió metanol, y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1 - 2/1) para producir alcohol 4-[3-(benciloxi)propil]bencílico (3,7 g).

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

1,85-2,00 (2H, m);, 2,65-2,80 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,51 (2H, s), 4,66 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,15-7,40 (9H, m)

35

Ejemplo 9

*4-({4-[3-(Benciloxi)propil]fenil}metil)-5-trifluorometil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona*

40 A una disolución de alcohol 4-[3-(benciloxi)propil]bencílico (2,0 g) en tetrahidrofurano (26 mL) se le añadieron trietilamina (1,1 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,60 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración. Se añadió una disolución del metanosulfonato de 4-[3-(benciloxi)propil]bencilo obtenido en tetrahidrofurano a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,31 g) y 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (1,1 mL) en 1,2-dimetoxietano (26 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (20 mL). A la disolución se le añadió hidrazina anhidra (0,74 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para producir 4-[{4-[3-(benciloxi)propil]fenil}metil]-5-trifluorometil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (0,84 g).

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

1,85-1,95 (2H, m);, 2,60-2,70 (2H, m), 3,48 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,79 (2H, s), 4,49 (2H, s), 7,05-7,20 (4H, m), 7,25-7,40 (5H, m)

60

Ejemplo 10

*4-({4-[3-(Benciloxi)propil]fenil}metil)-5-trifluorometil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol*

65 A una disolución de 4-[{4-[3-(benciloxi)propil]fenil}metil]-5-trifluorometil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (0,83 g) y acetobromo-α-D-glucosa (1,5 g) en acetonitrilo (12 mL) se le añadió carbonato de potasio (0,55 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 20 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1-1/2) para producir 4-[{4-[3-(benciloxi)propil]fenil}metil]-5-trifluorometil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,64 g).

ES 2 319 263 T3

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

1,80-1,95 (5H, m), 2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,60-2,70 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,74 (2H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 4,18 (1H, dd, 2,2, 12,7 Hz), 4,26 (1H, dd, 4,5, 12,7 Hz), 4,50 (2H, s), 5,15-5,35 (3H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m), 7,20-7,40 (5H, m)

Ejemplo 11

10 *4-{[4-(3-Hidroxipropil)fenil]metil}-5-trifluorometil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol*

A una disolución de 4-{{[4-(3-bencíloxi)propil]fenil} metil}-5-trifluorometil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,64 g) en metanol (10 mL) se le añadió polvo de paladio-carbono al 10% (0,13 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 11 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración, el disolvente del producto filtrado se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/2) para producir 4-{{[4-(3-hidroxipropil)fenil] metil}-5-trifluorometil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,45 g).

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

20 1,80-1,90 (2H, m), 1,92 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,60-2,70 (2H, m), 3,65 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,75 (2H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 4,15-4,30 (2H, m), 5,10-5,40 (4H, m), 7,05-7,15 (4H, m)

Ejemplo de Referencia 10

25 *Alcohol 4-(2-metilprop-1-en-1-il)bencílico*

A una suspensión de yoduro de isopropilfenilfosfonio (9,5 g) en tetrahidrofurano (90 mL) se le añadió *n*-butil litio (disolución en hexano de 1,5 mol/L, 15 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de tereftalaldehidato de metilo (3,3 g) en tetrahidrofurano (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) y después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 10/1) para producir 4-(2-metilprop-1-en-1-il)-benzoato de metilo (3,4 g). A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,68 g) en éter dietílico (120 mL) se le añadió una disolución de 4-(2-metilprop-1-en-1-il)benzoato de metilo (3,4 g) en éter dietílico (30 mL) a 0°C, y la mezcla se calentó a reflujo durante 50 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, agua (0,69 mL), se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (0,69 mL) y agua (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1 - 2/1) para producir alcohol 4-(2-metilprop-1-en-1-il)bencílico (2,8 g).

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

45 1,60 (1H, t, J = 5,6 Hz), 1,86 (3H, s), 1,90 (3H, s), 4,67 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,26 (1H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (2H, m)

Ejemplo 12

50 *5-Metil-4-{{[4-(2-metilprop-1-en-1-il)fenil]metil}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona*

A una disolución de alcohol 4-(2-metilprop-1-en-1-il)bencílico (0,60 g) y tetrabromuro de carbono (1,2 g) en diclorometano (12 mL) se le añadió trifenilfosfina (0,97 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano) para producir 4-(2-metilprop-1-en-1-il)bromuro de bencílico. A una disolución de acetoacetato de metilo (0,44 mL) en tetrahidrofurano (17 mL) se le añadió hidruro de sodio (60%, 0,18 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de 4-(2-metilprop-1-en-1-il)bromuro de bencílico en tetrahidrofurano (3 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (8 mL). A la disolución se le añadió monohidrato de hidrazina (0,54 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y hexano, y se secaron a presión reducida para producir 5-metil-4-{{[4-(2-metilprop-1-en-1-il)fenil]metil}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (0,31 g).

ES 2 319 263 T3

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

1,79 (3H, d, J = 0,8 Hz), 1,85 (3H, d, J = 1,3 Hz), 2,01 (3H, s), 3,52 (2H, s), 6,15-6,25 (1H, m), 7,05-7,15 (4H, m)

5 Ejemplo 13

5-Metil-4-{{[4-(2-metilprop-1-en-1-il)fenil]metil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4 utilizando 5-metil-4-{{[4-(2-metil-prop-1-en-1-il)fenil]metil}-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

15 1,83 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,87 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,65 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,1, 12,6 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 3,9, 12,6 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,65 (1H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m)

20 Ejemplo de Referencia 11

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

25 A una disolución de acetoacetato de metilo (3,2 mL) en tetrahidrofurano (100 mL) se le añadió hidruro de sodio (60%, 1,3 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió bromuro de 4-bromobencilo (7,5 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (50 mL). A la disolución se le añadió monohidrato de hidrazina (4,4 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y hexano, y se secaron a presión reducida para producir 4-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (4,0 g).

30 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

35 2,00 (3H, s), 3,52 (2H/s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 12

40 *4-[(4-Bromofenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol*

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

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

1,89 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,54 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,60 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 3,3, 12,3 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m)

Ejemplo 14

55 *4-{{[4-(4-Fluorofenil)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol*

Una mezcla de 4-[(4-bromofenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,099 g), ácido 4-fluorofenilborónico (0,046 g), fluoruro de cesio (0,050 g) y tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0038 g) en 1,2-dimetoxietano (1,3 mL), etanol (0,3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 85°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/2 - 1/5) para producir 4-{{[4-(4-fluorofenil)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,061 g).

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

65 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,16 (3H, s), 3,64 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,0, 12,5 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,1, 12,5 Hz), 5,15-5,30 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,35-7,55 (4H, m)

ES 2 319 263 T3

Ejemplo de Referencia 13

Alcohol 4-ciclobutiloxibencílico

5 A una suspensión de 4-hidroxibenzaldehído (0,12 g) y carbonato de cesio (0,49 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se le añadió bromuro de ciclobutilo (0,15 g), y la mezcla se agitó a 65°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de 1 mol/L de hidróxido de sodio acuoso, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una disolución de 0,5 mol/L hidróxido de sodio acuoso, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida para producir 4-ciclobutiloxibenzaldehído (0,13 g).
10 A una disolución del 4-ciclobutiloxibenzaldehído obtenido (0,13 g) en metanol (10 mL) se le añadió borohidruro de sodio (0,056 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida para producir alcohol 4-ciclobutiloxibencílico (0,12 g).

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

1,50 (1H, t, J = 5,8 Hz), 1,60-1,75 (1H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,60-4,70 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,20-7,30 (2H, m)

20

Ejemplo 15

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

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 utilizando alcohol 4-ciclobutiloxibencílico en lugar de alcohol 4-ciclopropilbencílico.

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

30 1,55-1,70 (1H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,90-2,05 (5H, m), 2,30-2,45 (2H, m), 3,50 (2H, s), 4,55-4,65 (1H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m)

Ejemplo 16

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

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4 utilizando 4-{{[4-(ciclobutiloxi)fenil]metil}-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

40 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

45 1,55-1,95 (2H, m), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,00-2,25 (2H, m), 2,35-2,50 (2H, m), 3,52 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,58 (1H, d, J = 15,6 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 2,4, 12,3 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 3,7, 12,3 Hz), 4,50-4,65 (1H, m), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 14

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

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14 utilizando ácido 4-(benciloxi)fenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico.

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

60 1,85 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,15 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,69 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,25-4,40 (1H, m), 5,10 (2H, s), 5,15-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,95-7,55 (13H, m)

Ejemplo 17

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

65 A una disolución de 4-{{[4-(4-(benciloxi)fenil)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,14 g) en metanol (3 mL) se le añadió polvo de paladio-carbono al 10% (0,030 g), y la mezcla se agitó

ES 2 319 263 T3

a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 11 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/5 - diclorometano/metanol = 10/1) para producir 4-{{[4-(4-hidroxifenil)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,071 g).

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

10 1,85 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,15 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,69 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 3,9, 12,6 Hz), 5,12 (1H, s ancho), 5,15-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 7,10-7,25 (2H, m), 7,35-7,50 (4H, m)

Ejemplo 18

15 4-{{[4-(3-Fluorofenil)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 14 utilizando ácido 3-fluoro-fenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico acid.

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

25 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,16 (3H, s), 3,63 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,71 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,50 (7H, m)

Ejemplo de Referencia 15

Cloruro de 4-(piridin-2-il)bencilo

30 A una disolución de 2-(*p*-tolil)piridina (1,7 g) y *N*-clorosuccinimida (1,5 g) en tetracloruro de carbono (30 mL) se le añadió α,α -azobisisobutironitrilo (0,033 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1 - 3/1) para producir cloruro de 35 4-(piridin-2-il)bencilo (1,1 g).

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

4,65 (2H, s), 7,20-7,30 (1H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,65-7,80 (2H, m), 7,95-8,05 (2H, m), 8,65-8,75 (1H, m)

40

Ejemplo 19

5-Metil-4-{{[4-(piridin-2-il)fenil]metil}-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 11 utilizando cloruro de 4-(piridin-2-il)bencilo en lugar de bromuro de 4-bromobencilo.

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

50 2,03 (3H, s), 3,60 (2H, s), 7,20-7,30 (2H, m), 7,31 (1H, ddd, J = 1,2, 4,7, 7,3 Hz), 7,80-8,00 (4H, m), 8,63 (1H, ddd, J = 0,9, 1,6, 4,7 Hz)

Ejemplo 20

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-5-metil-4-{{[4-(ciclopropilidenometil)fenil]metil}-1H-pirazol

55 A una disolución de 5-metil-4-{{[4-(ciclopropilidenometil)fenil]metil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,010 g) en metanol (2 mL) se le añadió metóxido de sodio (disolución en metanol al 28%, 0,0020 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para producir 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-{{[4-(ciclopropilidenometil)fenil]metil}-1H-pirazol (0,0070 g).

65 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

6,70 (1H, m), 7,00-7,20 (2H, m), 7,30-7,45 (2H, m), 1,05-1,20 (2H, m), 1,30-1,45 (2H, m), 2,06 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,60-

ES 2 319 263 T3

Ejemplo 21

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

5 A una disolución de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)-metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1Hpirazol (0,14 g) en etanol (8,4 mL) se le añadió una disolución acuosa de 2 mol/L de hidróxido de sodio (0,63 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 6/1) para producir 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1H-pirazol (0,087 g).

10 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

0,55-0,70 (2H, m), 0,85-0,95 (2H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,04 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,85-7,15 (4H, m)

Ejemplo 22

(E)-4-{[4-(But-1-en-1-il)fenil]metil}-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 utilizando (E)-4-{[4-(but-1-en-1-il)-fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

25 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,05 (3H, s), 2,15-2,25 (2H,m), 3,30-3,45 (4H, m), 3,60-3,80 (3H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,22 (1H, dt, J = 16,0, 6,5 Hz), 6,33 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m)

Ejemplo 23

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

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 utilizando 5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-{[4-(tiazol-2-il)-fenil]metil}-1H-pirazol en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN H¹ (CD₃OD) 6 ppm:

40 2,10 (3H, s), 3,25-3,50 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,80-7,90 (3H, m)

Ejemplo 24

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropil)fenil]metil}-5-trifluorometil-1H-pirazol

45 A una disolución de 4-{[4-(3-hidroxipropil)fenil]metil}-5-trifluorometil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,45 g) en metanol (7 mL) se le añadió metóxido de sodio (disolución en metanol al 28%, 0,068 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 6/1) para producir 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-{[4-(3-hidroxipropil)fenil]metil}-5-trifluorometil-1H-pirazol (0,17 g).

50 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

1,75-1,85 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,30-3,45 (4H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 5,2, 12,2 Hz), 3,75-3,95 (3H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 7,05-7,15 (4H, m)

Ejemplo 25

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-5-metil-4-{[4-(2-metilprop-1-en-1-il)fenil]metil}-1H-pirazol

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 utilizando 5-metil-4-{[4-(2-metilprop-1-en-1-il)fenil]metil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

ES 2 319 263 T3

1,81 (3H, d, J = 1,0 Hz), 1,86 (3H, s), 2,06 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,80 (3H, m), 3,80-3,90 (1H, m); 5,00-5,10 (1H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 7,00-7,20 (4H, m)

5 Ejemplo 26

4-{{[4-(4-Fluorofenil)fenil]metil}-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 utilizando 4-{{[4-(4-fluorofenil)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

15 2,10 (3H, s), 3,30-3,45 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 7,05-7,20 (2H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,50-7,65 (2H, m)

Ejemplo 27

4-{{[4-(ciclobutiloxi)fenil]metil}-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 utilizando 4-{{[4-(ciclobutiloxi)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

25 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

30 1,60-1,90 (2H, m), 2,00-2,15 (5H, m), 2,35-2,50 (2H, m), 3,30-3,45 (4H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,75-3,90 (1H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

Ejemplo 28

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

35 A una suspensión de 3-(B-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1H-pirazol (56 mg) y carbonato de cesio (23 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) se le añadió 2-yodopropano (0,043 mL) a 80°C, y la mezcla se agitó durante 35 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol). El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en capa fina preparativa (disolvente de desarrollo: diclorometano/metanol =7/1) para producir 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1-isopropil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1H-pirazol (45 mg).

40 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

45 0,50-0,65 (2H, m), 0,80-0,95 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,75-1,90 (1H, m), 2,07 (3H, s), 3,15-3,50 (4H, m), 3,60-3,85 (4H, m), 4,30-4,50 (1H, m), 4,95-5,10 (1H, m), 6,85-7,10 (4H, m)

Ejemplo 29

3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-4-{{[4-(4-hidroxifenil)fenil]metil}-5-metil-1H-pirazol

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 utilizando 4-{{[4-(4-hidroxifenil)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

55 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

60 2,09 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,30-7,45 (4H, m)

Ejemplo 30

4-{{[4-(3-Fluorofenil)fenil]metil}-3-(β -D-Glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 utilizando 4-{{[4-(3-fluorofenil)fenil]metil}-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

ES 2 319 263 T3

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

2,10 (3H, s), 3,25-3,55 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,00-5,15 (1H, m), 6,95-7,10 (1H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m)

5

Ejemplo 31

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

10

El 5-Metil-4-[(4-(piridin-2-il)fenil]metil]-3-(2,3,4,6-tetraacetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4 utilizando 5-metil-4-[(4-(piridin-2-il)fenil]metil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)-metil]-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona. Después el compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 utilizando 5-metil-4-[(4-(piridin-2-il)fenil]-metil]-3-(2,3,4,6-tetraacetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

20 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:
2,10 (3H, s), 3,30-3,45 (4H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,00-5,15 (1H, m), 7,25-7,40 (3H, m), 7,75-7,95 (4H, m), 8,50-8,60 (1H, m)

25 Ejemplo 32

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

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 28 utilizando (bromometil)ciclopropano en lugar de 2-yodopropano.

35 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:
0,25-0,40 (2H, m), 0,45-0,65 (4H, m), 0,80-0,95 (2H, m), 1,05-1,25 (1H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,08 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,90 (6H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,85-7,10 (4H, m)

Ejemplo 33

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

40 A una suspensión de 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1H-pirazol (33 mg) y carbonato de cesio (138 mg) en N,N-dimetílfomamida (1 mL) se le añadió 2-bromoacetato de etilo (0,035 mL) a 40°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol). El producto bruto obtenido se disolvió en metanol (1 mL), y a la disolución se le añadió una disolución acuosa de 2 mol/L de hidróxido de sodio (0,04 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en ODS (disolvente de elución: metanolagua = 3/2) para producir 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-hidroxietil)-5-metil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1H-pirazol (8 mg).

50 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:
0,45-0,55 (2H, m), 0,70-0,85 (2H, m), 1,65-1,80 (1H, m), 2,01 (3H, s), 3,15-3,35 (4H, m), 3,50-3,65 (3H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 3,90 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 6,90-7,00 (2H, m)

55 Ejemplo 34
3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-metil-1-ciclopentil-4-[(4-ciclopropilfenil)metil]-1H-pirazol

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 28 utilizando bromociclopentano en lugar de 2-yodopropano.

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:
0,55-0,65 (2H, m), 0,80-1,00 (2H, m), 1,50-1,75 (2H, m), 1,75-2,10 (7H, m), 2,07 (3H, s), 3,15-3,45 (4H, m), 3,55-3,85 (4H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,85-7,10 (4H, m)

ES 2 319 263 T3

Ejemplo de Referencia 16

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

5 A una disolución de alcohol 4-etilbencílico (2,5 g) y trietilamina (2,5 mL) en tetrahidrofurano (35 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se separó mediante filtración. Se añadió una disolución del metanosulfonato de 4-etilbencílico obtenido en tetrahidrofuran a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 0,72 g) y acetoacetato de metilo (1,9 mL) en 1,2-dimetoxietano (40 mL), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa
10 saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. A una disolución del residuo en tolueno (50 mL) se le añadió monohidrato de hidrazina (2,7 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió hexano a la mezcla. Los precipitados se recogieron mediante filtración,
15 se lavaron con agua y hexano, y se secaron a presión reducida para producir 4-[(4-etylfenil)metil]-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (1,2 g).

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,00 (3H, s), 2,45-2,60 (2H, m), 3,49 (2H, s), 7,00-7,15 (4H, m)

20

Ejemplo de Referencia 17

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

25

A una suspensión de 4-[(4-etylfenil)metil]-5-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (0,65 g) y acetobromo-α-D-glucosa (1,2 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se le añadió carbonato de plata (0,83 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche protegiéndola de la luz. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (eluyente: tetrahidrofuran), y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/3) para producir 4-[(4-etylfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,61 g).

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

35 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,86 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,58 (2H, c, J = 7,6 Hz),
3,56 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,80-3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,4, 12,5 Hz), 4,31 (1H, dd,
J = 4,1, 12,5 Hz), 5,10-5,35 (3H, m), 5,50-5,65 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m), 8,91 (1H, s ancho)

40

Ejemplo de Referencia 18

1-(2-Bencilogoxetil)-4-[(4-etylfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol

45

A una suspensión de 4-[(4-etylfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,030 g) y carbonato de cesio (0,091 g) en acetonitrilo (0,4 mL) se le añadió éter bencílico (0,035 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadieron metanol (0,4 mL) y una disolución acuosa de 2 mol/L de hidróxido de sodio (0,55 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en CBA (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol), y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1 - 5/1) para producir 1-(2-bencilogoxetil)-4-[(4-etylfenil)-metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol (0,012 g).

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

55

1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,08 (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,60-3,90 (6H, m), 4,05-4,20 (2H, m), 4,30-4,45 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,00-7,30 (9H, m)

60

Ejemplo de Referencia 19

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

65

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 16 utilizando alcohol 4-metiltiobencílico en lugar de alcohol 4-etilbencílico.

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

ES 2 319 263 T3

1,99 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,50 (2H, s), 7,05-7,20 (4H, m)

Ejemplo de Referencia 20

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

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

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

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

Ejemplo de Referencia 21

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

A una disolución de 5-metil-4-[(metiltiofenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,42 g) en etanol (5 mL) se le añadió metóxido de sodio (disolución en metanol al 28%, 0,042 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 5/1) para producir 3-(B-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1*H*-pirazol (0,23 g).

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

30 2,06 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,20-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,05-7,20 (4H, m)

Ejemplo de Referencia 22

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

A una disolución de alcohol 4-isopropoxibencílico (0,34 g) en tetrahidrofurano (6 mL) se le añadieron trietilamina (0,28 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,16 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble se separó mediante filtración. Una disolución del metanosulfonato de 4-isopropoxibencílico obtenido en tetrahidrofurano se le añadió a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 81 mg) y acetoacetato de metilo (0,20 mL) en 1,2-dimetoxietano (10 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de hidrógenoocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (5 mL). A la mezcla se le añadió hidrazina anhidra (0,19 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para producir 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (95 mg).

50 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm:

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

Ejemplo de Referencia 23

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

A una suspensión de 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (46 mg), acetobromo-α-D-glucosa (99 mg) y tamices moleculares 4A en tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió carbonato de plata (66 mg), y la mezcla se agitó a 65°C durante la noche protegiéndola de la luz. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (eluyente: tetrahidrofurano), y sucesivamente mediante cromatografía sobre gel de sílice en capa fina preparativa (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/hexano = 2/1) para producir 4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (42 mg).

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm:

ES 2 319 263 T3

1,25-1,35 (6H, m), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,45-3,65 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 4,0, 12,4 Hz), 4,40-4,55 (1H, m), 5,15-5,35 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m)

5

Ejemplo de Referencia 24

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

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

15

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

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

20

Ejemplo 35

4-[(4-Etilfenil)metil]-3-(B-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol

25 A una disolución de 1-(2-bencilogoxietil)-4-[(4-ethylfenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol (0,012 g) en etanol (2 mL) se le añadió una cantidad catalítica de polvo de paladio-carbono al 10%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el disolvente se separó a presión reducida para producir 4-[(4-ethylfenil)-metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol (0,011 g).

30

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,11 (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,25-3,50 (4H, m), 3,55-3,95 (6H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m)

Ejemplo 36

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

40 A una suspensión de 3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol (0,020 g) y carbonato de cesio (0,11 g) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) se le añadió 3-bromopropanol (0,022 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol), y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 5/1) para producir 3-(B-D-glucopiranosiloxi)-1-(3-hidroxipropil)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol (0,011 g).

45

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

1,85-1,95 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,82 (1H, dd, J = 1,8, 12,2 Hz), 3,95-4,10 (2H, m), 5,00-5,15 (1H, m); 7,05-7,20 (4H, m)

55

Ejemplo 37

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

60 A una suspensión de 4-[(4-ethylfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,030 g) y carbonato de cesio (0,036 g) en acetonitrilo (0,4 mL) se le añadió yoduro de alilo (0,010 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron metanol (0,4 mL) y una disolución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio (0,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol), y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para producir 1-alil-4-[(4-ethylfenil)metil]-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-5-metil-1H-pirazol (0,018 g).

65 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

ES 2 319 263 T3

1,18 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,04 (3H, s), 2,57 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,95 (4H, m), 4,50-4,65 (2H, m), 4,80-4,95 (1H, m), 5,00-5,20 (2H, m), 5,85-6,00 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m)

5 Ejemplo 38

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

A una disolución de 3-(B-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol (0,081 g) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le añadieron carbonato de cesio (0,40 g), bromometilciclopropano (0,099 mL) y una cantidad catalítica de yoduro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1 - 8/1) para producir 1-(ciclopropilmetil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-metil-4-[(4-metiltiofenil)metil]-1H-pirazol (0,041 g).

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

0,25-0,40 (2H, m), 0,40-0,60 (2H, m), 1,05-1,25 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,90 (6H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,00-7,25 (4H, m)

Ejemplo 39

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

A una suspensión de 4-[(4-etylfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,030 g) y carbonato de cesio (0,091 g) en acetonitrilo (0,4 mL) se le añadió bencil(3-bromopropil)eter (0,039 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron metanol (0,4 mL) y una disolución acuosa de 2 mol/L de hidróxido de sodio (0,55 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol). Al eluyente resultante se le añadió una cantidad catalítica de polvo de paladio-carbono al 10%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 días. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida en ODS (eluyente: metanolagua = 40/60) para producir 4-[(4-etylfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1-(3-hidroxipropil)-5-metil-1H-pirazol (0,0080 g).

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

1,18 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,85-2,00 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,57 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,55-3,90 (4H, m), 3,95-4,10 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 7,00-7,15 (4H, m)

Ejemplo 40

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

A una suspensión de 3-(B-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (0,050 g), carbonato de cesio (0,20 g) y una cantidad catalítica de yoduro de sodio en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le añadió bromometilciclopropano (0,050 g) a 50°C, y la mezcla se agitó durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol), y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1) para producir 1-(ciclopropilmetil)-3-(B-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (0,034 g).

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

0,25-0,35 (2H, m), 0,45-0,55 (2H, m), 1,10-1,25 (1H, m), 1,26 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,09 (3H, s), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,75-3,90 (3H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

60

Ejemplo 41

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

A una suspensión de 3-(B-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (0,050 g) y carbonato de cesio (0,20 g) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le añadió bromuro de ciclopentilo (0,055 g) a 80°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reac-

ES 2 319 263 T3

ción, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol), y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1) para producir 1-ciclopentil-3-(B-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (0,034 g).

5 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

1,26 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,55-1,75 (2H, m), 1,80-2,05 (6H, m), 2,03 (3H, s), 3,15-3,30 (1H, m), 3,30-3,45 (3H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,77 (1H, dd, J = 2,6, 12,0 Hz), 4,40-4,65 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

10

Ejemplo 42

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

15

A una disolución de 1-(ciclopropilmetil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (0,40 g) en 2,4,6-trimetilpiridina (1,5 mL) se le añadió cloruro de propionilo (0,0088 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadieron monohidrato de ácido cítrico (3,3 g) y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol), y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para producir 1-(ciclopropilmetil)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(6-O-propionil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,20 g).

20

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

25 0,25-0,35 (2H, m), 0,45-0,55 (2H, m), 1,05 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,15-1,25 (1H, m), 1,26 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,07 (3H, s), 2,29 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,30-3,55 (4H, m), 3,55-3,70 (2H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 5,4, 12,0 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 2,3, 12,0 Hz), 4,45-4,55 (1H, m), 5,05-5,15 (1H, m) 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

30

Ejemplo 43

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

35

A una disolución de 1-(ciclopropilmetil)-3-(B-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (0,050 g) en 2,4,6-trimetilpiridina (1 mL) se le añadió cloroformiato etilo (0,035 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron monohidrato de ácido cítrico (3,3 g) y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol), y sucesivamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para producir 1-(ciclopropilmetil)-3-(6-O-eticarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-1H-pirazol (0,043 g).

40

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm:

45 0,25-0,35 (2H, m), 0,45-0,55 (2H, m), 1,05-1,25 (1H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,08 (3H, s), 3,30-3,50 (4H, m), 3,62 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,67 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,82 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 5,2, 11,7 Hz), 4,37 (1H, dd, J = 2,1, 11,7 Hz), 4,45-4,55 (1H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,00-7,15 (2H, m)

50

Ejemplo de Ensayo 1

Análisis del efecto inhibidor sobre la actividad de SGLT2 humano

55

1) Construcción del vector plasmídico que expresa SGLT2 humano

La preparación de la genoteca de ADNc para la amplificación por PCR se realizó mediante transcripción inversa de ARN total sacado de riñón humano (gen Ori) con oligo dT como cebador, utilizando el Sistema de Preamplificación SUPERSCRIPT (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). El fragmento de ADN que codifica SGLT2 humano se amplificó mediante la reacción PCR, en la que se utilizó como molde la genoteca de ADNc de riñón humano descrita antes y los siguientes oligonucleótidos 0702F y 0712R, presentados como Números de Secuencia 1 y 2 respectivamente, se utilizaron como cebadores. El fragmento de ADN amplificado se ligó en pCR-Blunt (Invitrogen), un vector para la clonación, de acuerdo con el método normalizado del kit. La *Escherichia coli* HB101 se transformó de acuerdo con el método habitual y después se realizó la selección de los transformantes sobre el medio de agar LB que contenía 50 µg/mL de kanamicina. Después de extraer y purificar el ADN plasmídico de uno de los transformantes, se realizó la amplificación del fragmento de ADN que codificaba SGLT2 humano mediante la reacción PCR, en la que los siguientes oligonucleótidos 0714F y 0715R, presentados como los Números de Secuencia 3 y 4 respectivamente, se utilizaron como cebadores. El fragmento de ADN amplificado se digirió con enzimas restricción, XhoI y Hind III, y

ES 2 319 263 T3

después se purificó con Wizard Purification System (Promega). Este fragmento de ADN purificado se insertó en los sitios de restricción correspondientes de pcDNA3.1 (-) Myc/His - B (Invitrogen), un vector para la expresión de la proteína de fusión. La *Escherichia coli* HB101 se transformó de acuerdo con un método habitual y después se realizó la selección del transformante en el medio de agar LB que contenía 100 µg/mL de ampicilina. Después de extraer y purificar el ADN plasmídico de este transformante, se analizó la secuencia de bases del fragmento de ADN insertado en los sitios de clonación múltiple del vector pcDNA3.1 (-) Myc/His - B. Este clon tenía una sola sustitución de bases (ATC que codifica para la isoleucina-433 fue sustituido por GTC) comparado con el SGLT2 humano referido por Wells *et al* (Am. J. Phisiol., Vol. 263, págs. 459-465 (1992)). Sucesivamente, se obtuvo un clon en el que la valina es sustituida por la isoleucina 433. Este vector plasmídico que expresa SGLT2 humano en el que el péptido presentado como Número de Secuencia 5 está fusionado al resto alanina carboxi terminal fue denominado KL29.

Número de Secuencia 1	ATGGAGGAGCACACAGAGGC
Número de Secuencia 2	GGCATAGAACCCCCAGAGGA
Número de Secuencia 3	AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC
Número de Secuencia 4	AACAAGCTTGGCATAGAACCCCCAGAGGA
Número de Secuencia 5	KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2) Preparación de las células que expresan SGLT2 humano transitoriamente

KL29, el plásmido que codifica SGLT2 humano, se transfeció en células COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) mediante electroporación. La electroporación se realizó con GENE PULSER II (Bio-Rad Laboratories) en condiciones: 0,290 kV, 975 µF, 2 x 10⁶ células COS-7 y 20 µg de KL29 en 500 µL de medio OPTI-MEM I (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES) en la cubeta de tipo 0,4 cm. Después de la transferencia del gen, las células se cosecharon mediante centrifugación y se resuspendieron en medio OPTI-MEM I (1 mL/cubeta). A cada pocillo de una placa de 96 pocillos se le añadieron 125 µL de esta suspensión celular. Después del cultivo durante la noche a 37°C en CO₂ al 5%, se añadieron a cada pocillo 125 µL de medio DMEM que contenía suero bovino fetal al 10% (Sanko Jyunyaku), 100 unidades/mL de penicilina G sódica (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES), y 100 µg/mL de sulfato de estreptomicina (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES). Estas células se cultivaron hasta el día siguiente y después se utilizaron para la medición de la actividad inhibidora de la absorción de metil-α-D-glucopiranósido.

3) Medición de la actividad inhibidora de la absorción de metil-α-D-glucopiranósido

Después de disolver un compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido y diluir con el tampón de absorción (un tampón de pH 7,4 que contenía cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, metil-α-D-glucopiranósido 5 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM), cada diluyente se utilizó como muestra de ensayo para la medición de la actividad inhibidora. Después de la separación del medio de las células COS-7 que expresan SGLT2 humano transitoriamente, a cada pocillo se le añadieron 200 µL del tampón de pretratamiento (un tampón de pH 7,4 que contenía cloruro de colina 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)-aminometano 5 mM), y las células se incubaron a 37°C durante 10 minutos. Después de retirar el tampón de pretratamiento, se añadieron de nuevo 200 µL del mismo tampón, y las células se incubaron a 37°C durante 10 minutos. El tampón para la medición se preparó añadiendo y mezclando 7 µL de metil-α-D-(U-14C)glucopiranósido (Amersham Pharmacia Biotech) a 525 µL de la muestra de ensayo preparada. Para el control, se preparó el tampón para la medición sin ningún compuesto de ensayo. Para la estimación de la absorción basal en ausencia de un compuesto de ensayo y sodio, se preparó de una manera similar el tampón para la medición de la absorción basal, que contenía cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro sódico. Después de retirar el tampón de pretratamiento, se añadieron a cada pocillo 75 µL de cada tampón para la medición, y las células se incubaron a 37°C durante 2 horas. Después de retirar el tampón para la medición, se añadieron a cada pocillo 200 µL del tampón de lavado (un tampón de pH 7,4 que contenía cloruro de colina 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, metil-α-D-glucopiranósido 10 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM) y se retiró inmediatamente. Después de dos lavados adicionales, las células se solubilizaron mediante la adición de 75 µL de una disolución acuosa de 0,2 mol/L de hidróxido de sodio a cada pocillo. Después de transferir los productos lisados celulares a la PicoPlate (Packard) y añadir 150 µL de MicroScint-40 (Packard) a cada pocillo, se midió la radiactividad con un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard). La diferencia de absorción se obtuvo como el valor del 100% restando la radiactividad de la absorción basal de la del control y después se calcularon las concentraciones a las que se inhibía 50% de la absorción (CI₅₀) a partir de la curva de concentración-inhibición mediante el método de mínimos cuadrados. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

ES 2 319 263 T3

TABLA 1

Compuesto de ensayo	Valor CI_{50} (nM)
Ejemplo 20	15
Ejemplo 21	18
Ejemplo 22	41
Ejemplo 23	46
Ejemplo 24	57
Ejemplo 25	65
Ejemplo 26	150
Ejemplo 27	210
Ejemplo 32	26
Ejemplo 38	45
Ejemplo 39	47
WAY-123783	>100000

35 **Aplicabilidad industrial**

Los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos muestran un excelente efecto hipoglucémico mediante la excreción de la glucosa en exceso en la orina a través de la prevención de la reabsorción de glucosa en el riñón debido a que muestran una excelente actividad inhibidora de SGLT2 humano. La presente invención puede proporcionar fármacos para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia tal como la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad o similares. Además, puesto que los compuestos representado por la anterior fórmula general (III) o (IV) o sus sales son importantes como intermedios en la producción de los compuestos representado por la fórmula general (I) anterior, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos, los compuestos representado por la fórmula general (I) anterior, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos de la presente invención pueden preparar fácilmente a través de tales compuestos.

Texto libre de la lista de secuencias

- 50 Número de Secuencia 1: Cebador de ADN sintético
 Número de Secuencia 2: Cebador de ADN sintético
 Número de Secuencia 3: Cebador de ADN sintético
 55 Número de Secuencia 4: Cebador de ADN sintético
 Número de Secuencia 5: Péptido fusionado al resto alanina carboxilo terminal de SGLT2 humano

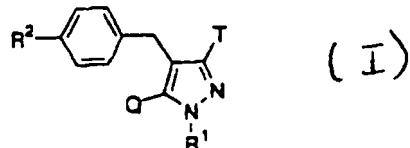
60

65

REIVINDICACIONES

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

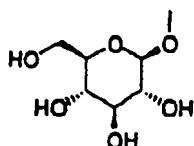
5



10

15 donde uno de Q y T representa un grupo representado por la fórmula general:

20



25

mientras el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico o un grupo representado por la fórmula general: HO-A¹ donde A¹ representa un grupo alquíleno inferior; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: HO-A²- donde A² representa un grupo alquíleno inferior; y con la condición de que R² no representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior o un átomo de halógeno cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo donde el término "grupo alquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquil(inferior)tio" significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquíleno inferior" significa un grupo alquíleno de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alquilo inferior cíclico" significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros; el término "grupo alcoxi inferior cíclico" significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros; el término "grupo alquilideno(inferior)metilo cíclico" significa grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros; el término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; el término "grupo haloalquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes; y el término "profármaco" significa un compuesto que es convertido en un derivado de glucopiranoxipirazol representados por la fórmula general (I) como forma activa del mismo *in vivo*.

50

55

60

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

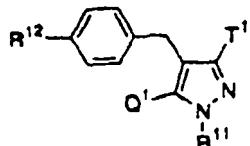
364

365

366

ES 2 319 263 T3

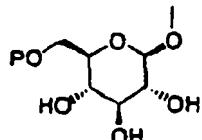
4. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado mediante la fórmula general:



10

donde uno de Q¹ y T¹ representa un grupo representado por la fórmula general:

15



20

donde P representa un átomo de hidrógeno o un grupo que forma un profármaco; el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico, un grupo que forma un profármaco o un grupo representado por la fórmula general: P¹-O-A¹- donde P¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo que forma un profármaco; y A¹ representa un grupo alquíleno inferior; R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: P²-O-A²- donde P² representa un átomo de hidrógeno o un grupo que forma un profármaco; y A² representa un grupo alquíleno inferior; y con la condición de que R¹² no representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior o un átomo de halógeno cuando al menos uno de P, R¹¹ y R¹² tiene un grupo que forma un profármaco y R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

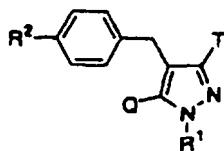
40 donde el término “grupo alquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alcoxi inferior” significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquil(inferior)tio” significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquíleno inferior” significa un grupo alquíleno de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquenilo inferior” significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquilo inferior cíclico” significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alcoxi inferior cíclico” significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alquilideno(inferior)metilo cíclico” significa grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros; el término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; el término “grupo haloalquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes; y el término “profármaco” significa un compuesto que es convertido en un derivado de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (I) como forma activa del mismo *in vivo*.

55 5. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 4, donde R¹² representa un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno (inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: P²-O-A²- donde P² representa un átomo de hidrógeno o un grupo que forma un profármaco; y A² representa un grupo alquíleno inferior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 6. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 4, donde R¹¹ representa un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico, un grupo que forma un profármaco o un grupo representado por la fórmula general: P¹-O-A¹- donde P¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo que forma un profármaco; y A¹ representa un grupo alquíleno inferior; R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior o un átomo de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 4, representado por la fórmula general:

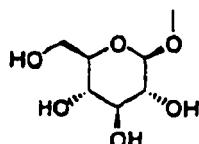
5



10

donde uno de Q y T representa un grupo representado por la fórmula general:

15



20 mientras el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico o un grupo representado por la fórmula general: HO-A¹- donde A¹ representa un grupo alquieno inferior; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, 25 un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: HO-A²- donde A² representa un grupo alquieno inferior; y con la condición de que R² no representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo 30 inferior o un átomo de halógeno cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 8. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 7, donde R² representa un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno (inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o 40 un grupo representado por la fórmula general: HO-A²- donde A² representa un grupo alquieno inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 9. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 7, donde R¹ representa un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico o un grupo representado por la fórmula general: HO-A¹- donde A¹ representa un grupo alquieno inferior; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior o un átomo de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 10. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde al menos uno de P, R¹¹ o R¹² tiene un grupo que forma un profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 11. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 10, donde cada grupo que forma un profármaco en P, P¹ y P² es un grupo acilo inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)-carbonilo o un grupo alcoxi 60 (inferior)carbonilo sustituido con alcoxi inferior, y un grupo que forma un profármaco en R¹¹ excluyendo que P¹ sea un grupo acilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo acil(inferior)-oximetilo o un grupo alcoxi (inferior)carboniloximetilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde el término "grupo acilo inferior" significa un grupo acilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono; el término "grupo acilo inferior sustituido con alcoxi inferior" significa un grupo acilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo alcoxi(inferior)carbonilo" significa alcoxicarbonilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono; el término "grupo acilo inferior sustituido con alcoxi(inferior) carbonilo" significa un grupo acilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono sustituido con alcoxicarbonilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono; el término "grupo alcoxi(inferior)carbonilo sustituido con alcoxi inferior" significa alcoxicarbonilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término "grupo acil(inferior)oximetilo" significa un grupo hidroximetilo sustituido en O con un

ES 2 319 263 T3

grupo acilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono; y el término “grupo alcoxi (inferior)carboniloximetilo” significa un grupo hidroximetilo sustituido en O con un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un derivado de glucopiraniloxipirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo.
- 10 13. Una composición farmacéutica como se ha reivindicado en la reivindicación 12, donde la composición es un inhibidor de SGLT2 humano.
14. Una composición farmacéutica como se ha reivindicado en la reivindicación 12 o 13, donde la composición es un fármaco para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.
- 15 15. Una composición farmacéutica como se ha reivindicado en la reivindicación 14, donde la enfermedad asociada con la hiperglucemia se selecciona del grupo que consiste en la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la hiperinsulinemia, los trastornos del metabolismo de la glucosa, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, los trastornos del metabolismo de lípidos, la aterosclerosis, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema, la hiperuricemia y la gota.
- 20 16. Una composición farmacéutica como se ha reivindicado en la reivindicación 15, donde la enfermedad asociada con la hiperglucemia es la diabetes.
- 25 17. Una composición farmacéutica como se ha reivindicado en la reivindicación 15, donde la enfermedad asociada con la hiperglucemia son las complicaciones diabéticas.
18. Una composición farmacéutica como se ha reivindicado en la reivindicación 15, donde la enfermedad asociada con la hiperglucemia es la obesidad.
- 30 19. Un derivado de glucopiraniloxipirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.
- 35 20. Un uso de un derivado de glucopiraniloxipirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.
- 40 21. Una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de glucopiraniloxipirazol reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor de factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, el factor de crecimiento insulínico tipo I, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoina, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fibrino, un agonista del adrenocceptor β_3 , un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormonas tiroideas, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del adrenoceptor α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario.
- 55 22. Una combinación farmacéutica reivindicada en la reivindicación 21 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.

ES 2 319 263 T3

23. Una combinación farmacéutica reivindicada en la reivindicación 22 donde un componente (B) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito, y la enfermedad asociada con la hiperglucemia es la diabetes.
- 5 24. Una combinación farmacéutica reivindicada en la reivindicación 23, donde un componente (B) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina y un agonista de amilina.
- 10 25. Una combinación farmacéutica reivindicada en la reivindicación 24, donde un componente (B) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina y una preparación de insulina.
- 15 26. Una combinación farmacéutica reivindicada en la reivindicación 22, donde un componente (B) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida ligada a α N-acetilada, el factor de crecimiento insulínico tipo I, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina y un agente diurético, y la enfermedad asociada con la hiperglucemia es las complicaciones diabéticas.
- 20 27. Una combinación farmacéutica reivindicada en la reivindicación 26, donde un componente (B) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra y un antagonista del receptor de angiotensina II.
- 25 28. Una combinación farmacéutica reivindicada en la reivindicación 22, donde un componente (B) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista del adrenoceptor β_3 y un supresor del apetito, y la enfermedad asociada con la hiperglucemia es la obesidad.
- 30 29. Una combinación farmacéutica reivindicada en la reivindicación 28 donde un componente (B) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un agonista del adrenoceptor β_3 y un supresor del apetito.
- 35 30. Una combinación farmacéutica reivindicada en la reivindicación 29, donde el supresor del apetito es un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la reabsorción de monoaminas, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un estimulador de la liberación de serotonina, un agonista de serotonina, un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina, un estimulador de la liberación de noradrenalina, un agonista del adrenoceptor α_1 , un agonista del adrenoceptor β_2 , un agonista de dopamina, un agonista del receptor cannabinoides, un antagonista del receptor de ácido γ -aminobutírico, un agonista de histamina H₃, L-histidina, leptina, un análogo de leptina, un agonista del receptor de

leptina, un agonista del receptor de melanocortina, la hormona estimuladora de melanocitos α , el transcripto regulado por cocaína y anfetamina, la proteína mahogany, un agonista de enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, bombesina, un agonista de colecistoquinina, hormona liberadora de corticotropina, un análogo de la hormona liberadora de corticotropina, un agonista de la hormona liberadora de corticotropina, urocortina, somatostatina, un análogo de somatostatina, un agonista del receptor de somatostatina, el péptido activador de la adenilato ciclase de la pituitaria, el factor neurotrófico derivado de cerebro, el factor neurotrófico ciliar, la hormona liberadora de tirotropina, neurotensina, sauvagine, un agonista del neuropéptido Y, un antagonista del péptido opioide, un antagonista de galanina, un antagonista de la hormona concentradora de melanina, un inhibidor de la proteína relacionada con agouti y un antagonista del receptor de orexina.

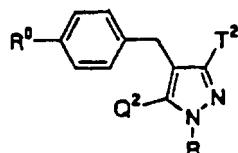
5 10 31. Un derivado de glucopiranosiloxipirazol (A) reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo, combinado con (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-ribofósfo-inositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ -aminobutyrico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida ligada a α -N-acetilada, el factor de crecimiento insulínico tipo I, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor β_3 , un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormonas tiroideas, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del adrenoceptor α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario para la prevención o el tratamiento de enfermedad asociada con la hiperglucemia.

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 32. Un uso de (A) un derivado de glucopiranoloxipirazol reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un mejorador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador de quinasa del receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-ribofósfo-inositol, un inhibidor de la glucogenosintasa quinasa 3, un péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido γ -aminobutyrico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida ligada a α -N-acetilada, el factor de crecimiento insulínico tipo I, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor β_3 , un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de hormonas tiroideas, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del adrenoceptor α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.

ES 2 319 263 T3

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

5



10 donde uno de Q^2 y T^2 representa un grupo 2,3,4,6-tetra- O -acetil- β -D-glucopiranosiloxy y el otro representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior; R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior cíclico o un grupo representado por la fórmula general: $P^{10}-O-A^1$ - donde P^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi; y A^1 representa un grupo alquieno inferior; R^0 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: $P^{20}-O-A^2$ - donde P^{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi; y A^2 representa un grupo alquieno inferior; y con la condición de que R^0 no representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo haloalquilo inferior o un átomo de halógeno cuando R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo

25

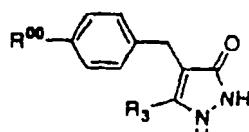
donde el término “grupo alquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alcoxi inferior” significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquil(inferior)tio” significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquieno inferior” significa un grupo alquieno de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquenilo inferior” significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquilo inferior cíclico” significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alcoxi inferior cíclico” significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alquilideno(inferior)metilo cíclico” significa grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros; el término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y el término “grupo haloalquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes.

30

34. Un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general:

40

45



donde R^{00}

50 representa un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilo inferior cíclico, un grupo alcoxi inferior cíclico, un grupo alquilideno(inferior)metilo, un grupo fenilo que puede tener 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo representado por la fórmula general: $P^{20}-O-A^2$ - donde P^{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxi; y A^2 representa un grupo alquieno inferior; y R^3 representa un grupo alquilo inferior o un grupo haloalquilo inferior, o una sal del mismo donde el término “grupo alquenilo inferior” significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquilo inferior cíclico” significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alcoxi inferior cíclico” significa un grupo alcoxi cíclico de 3 a 7 miembros; el término “grupo alquilideno(inferior)metilo” significa un grupo alquilidenometilo cíclico de 3 a 6 miembros; el término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; el término “grupo alquieno inferior” significa un grupo alquieno de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; el término “grupo alquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y el término “grupo haloalquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes.

ES 2 319 263 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

NISHIMURA, Toshihiro

5 FUSHIMI, Nobuhiko

FUJIKURA, Hideki

KATSUNO, Kenji

KOMATSU, Yoshimitsu

ISAJI, Masayuki

10

<120> DERIVADOS DE GLUCOPIRANOSILOXIPIRAZOL Y SUS USOS FARMACÉUTICOS

15 <130> PCT-A0205

<140>

<141>

20 <150> JP P2001-051278

<151> 2001-02-26

25 <150> JP P2001-052903

<151> 2001-02-27

<160> 5

30 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 20

35 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

40 <220>

<223> Cebador de ADN sintético

<400> 1

45 atggaggagc acacagaggc
 20

<210> 2

<211> 20

50 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

55 <223> Cebador de ADN sintético

<400> 2

60 ggcatagaag ccccagagga
 20

<210> 3

<211> 29

65 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

ES 2 319 263 T3

<220>
<223> Cebador de ADN sintético

5 <400> 3
 aacctcgaga tggaggagca cacagaggc
 29

10 <210> 4
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Cebador de ADN sintético

20 <400> 4
 aacaaagcttg gcatagaagc cccagagga
 29

25 <210> 5
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Péptido fusionado al resto alanina carboxilo terminal de SGLT2 humano

35 <400> 5
 Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser
 1 5 10 15

40 Ala Val Asp His His His His His
 20 25

45

50

55

60

65