

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 338 041**

⑮ Int. Cl.:

C07H 7/06 (2006.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **06725710 .5**

⑯ Fecha de presentación : **11.04.2006**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1874787**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

⑭ Título: **Derivados de (heteroariloxi-bencil)-benceno sustituidos con glucopiranosilo en calidad de inhibidores de SGLT.**

⑬ Prioridad: **15.04.2005 EP 05008273**

⑭ Titular/es:

**Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2010

⑭ Inventor/es: **Himmelsbach, Frank;
Eckhardt, Matthias;
Eickelmann, Peter y
Thomas, Leo**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2010

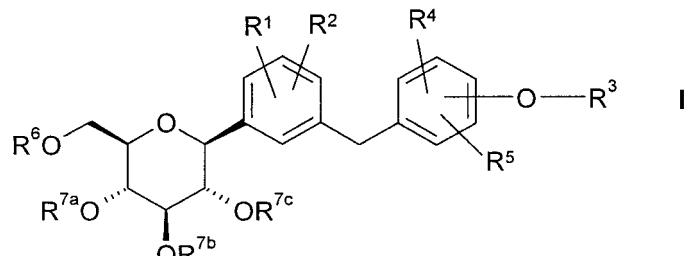
⑭ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de (heteroariloxi-bencil)benceno sustituidos con glucopiranosilo en calidad de inhibidores de SGLT.

5 La presente invención se refiere a derivados de (heteroariloxi-bencil)benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula general I

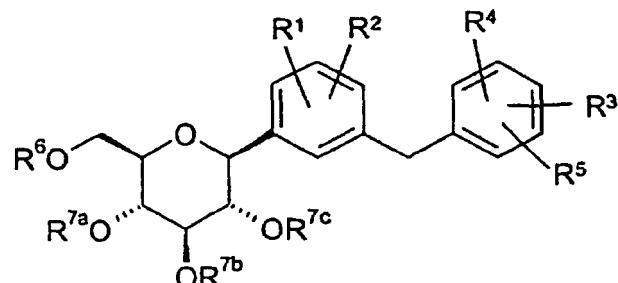


25 en la que los grupos R¹ a R⁶, y R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} son como se definen en la presente a continuación, incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos y sus sales. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I según la invención, así como al uso de un compuesto según la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos metabólicos. Además, la invención se refiere a procesos para preparar una composición farmacéutica, así como a un compuesto según la invención.

30 En la bibliografía, los compuestos que tienen un efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2 han sido propuestos para el tratamiento de enfermedades, en particular la diabetes.

35 Los grupos aromáticos sustituidos con glucopiranosilo y su preparación y posible actividad como inhibidores de SGLT2 son conocidos por las solicitudes de patente internacional publicadas WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2004/080990, WO 2004/013118, WO 2004/052902, WO 2004/052903 y la solicitud de patente de EEUU US 2003/0114390.

40 En el documento WO 2005/092877, que fue publicado el 6 de octubre de 2005, se describen derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo de la fórmula general



60 como potentes inhibidores de SGLT2. La definición de R³ no incluye heteroariloxi.

Objetivo de la invención

65 El objetivo de la presente invención es encontrar nuevos derivados de benceno sustituidos con piranosilo, en particular los que son activos con respecto al cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2. Otro objetivo de la presente invención es descubrir derivados de benceno sustituidos con piranosilo que tengan un efecto inhibidor de bueno a muy bueno sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2 *in vitro* y/o *in vivo* y/o que tengan propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas y/o fisicoquímicas de buenas a muy buenas.

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

La invención también proporciona un proceso para preparar los compuestos según la invención.

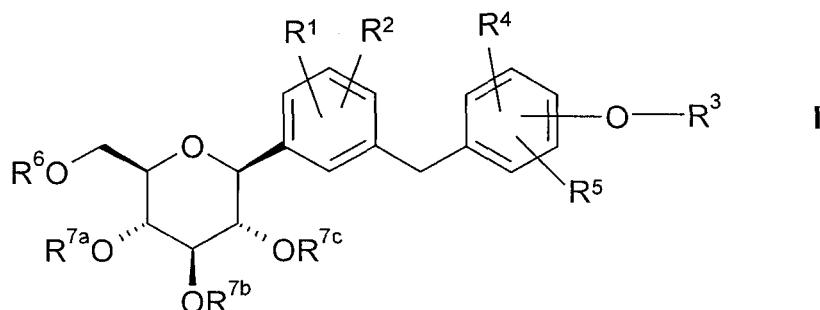
5

Otros objetivos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica como resultado directo de los comentarios anteriores y siguientes.

10 Objeto de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a derivados de (heteroariloxibencil)benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula general I

15



30

en la que

R¹ indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, (alquenil C₂₋₄)-(alcoxi C₁₋₄), (alquinil C₂₋₄)-(alcoxi C₁₋₄), metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etoxi sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxi o alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₂₋₄ sustituido con un grupo hidroxi o alcoxi C₁₋₃, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-(alcoxi C₁₋₃), cicloalquenilo C₅₋₇, hidroxi, amino, nitró o ciano, en los que en los grupos cicloalquilo C₅₋₆ un grupo metileno puede estar sustituido por O;

35

R² indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano o nitró, en los que el grupo alquilo o alcoxi puede estar mono- o polisustituido con flúor, y

40

R³ indica un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o

45

un grupo heteroarilo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y en donde el anillo del grupo heteroarilo bicíclico unido al oxígeno de éter del grupo -O-R³ es heteroaromático; y

50

en donde dichos grupos heteroarilo pueden poseer 1 ó 2 grupos carbonilo como parte del sistema de anillo aromático mono- o bicíclico; y

55

en donde un átomo de N de dichos grupos heteroarilo puede estar oxidado para formar el correspondiente N-óxido; y

en donde uno o más grupos metino en dichos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente unos de otros con un sustituyente L¹; y

60

en donde uno o más grupos imino en dichos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente unos de otros con un sustituyente R^N; y

R⁴, R⁵, independientemente uno de otro, indican hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitró, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, o un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

65

L¹, independientemente unos de otros, se seleccionan de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, ciano, alquilo C₁₋₃, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, (alquil C₁₋₃)-amino y di(alquil C₁₋₃)-amino; y

R^N , independientemente unos de otros, se seleccionan de alquilo C_{1-3} ; y

5 $R^6, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}$, independientemente uno de otro, tienen un significado seleccionado de hidrógeno, (alquil C_{1-18}) carbonilo, (alquil C_{1-18})oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C_{1-3})-carbonilo, en los que los grupos arilo pueden estar mono- o disustituidos independientemente unos de otros con grupos $L1$ iguales o diferentes;

en los que los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos son grupos fenilo o naftilo que pueden estar sustituidos como se define; y

10 si bien, a menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo mencionados anteriormente pueden tener cadena lineal o ramificada,

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

15 Los compuestos de fórmula general I según la invención y sus sales fisiológicamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2. Además, los compuestos según la invención pueden tener un efecto inhibidor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT1. Comparado con un posible efecto inhibidor sobre SGLT1, 20 los compuestos según la invención inhiben preferiblemente SGLT2 de forma selectiva. Además, los compuestos según la invención muestran propiedades físico-químicas ventajosas, en particular una buena tendencia a la cristalización.

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

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

30 Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto según la invención, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos que puedan verse influidos por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2.

35 Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto según la invención, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento de trastornos metabólicos.

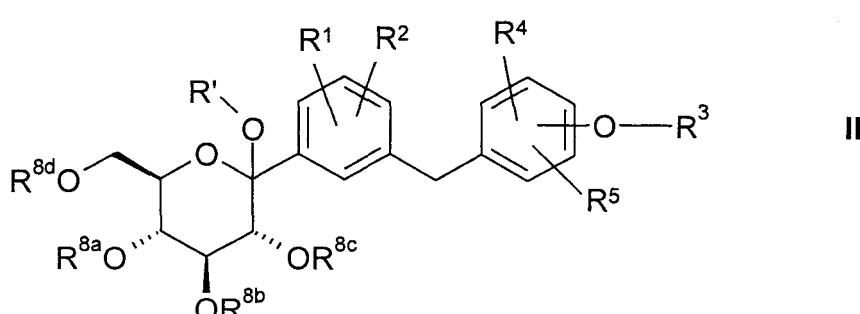
40 Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto según la invención, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2.

45 La invención se refiere también a un proceso para preparar una composición farmacéutica según la invención, que se caracteriza porque un compuesto de la presente invención, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, se incorpora en uno o más vehículos y/o diluyentes inertes mediante un método no químico.

La presente invención también se refiere a un proceso para preparar los compuestos de fórmula general I según la invención, que se caracteriza porque

50 a) para preparar compuestos de fórmula general I que se definen como se indicó anteriormente y a continuación,

un compuesto de fórmula general II



en la que

R' indica H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, en los que los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, independientemente uno de otro, tienen uno de los significados indicados anteriormente y a continuación para los grupos R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, indican un grupo bencilo, o un grupo R^aR^bR^cSi, o un grupo cetal o acetal, en particular un grupo alquiliden o arilalquiliden cetal o acetal, en los que, en cada caso, dos grupos adyacentes R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} pueden formar un grupo cetal o acetal cíclico, o un puente 1,2-di(alcoxí C₁₋₃)-1,2-di(alquil C₁₋₃)etileno, en los que el puente etileno mencionado anteriormente forma, junto con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo piranosa, un anillo dioxano sustituido, en particular un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxí C₁₋₃)-1,4-dioxano, y en los que los grupos alquilo, arilo y/o bencilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno o alcoxí C₁₋₃, y en los que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C₁₋₃)amino; y

R^a, R^b, R^c, independientemente unos de otros, indican alquilo C₁₋₄, arilo o aril-(alquilo C₁₋₃), en los que los grupos arilo o alquilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

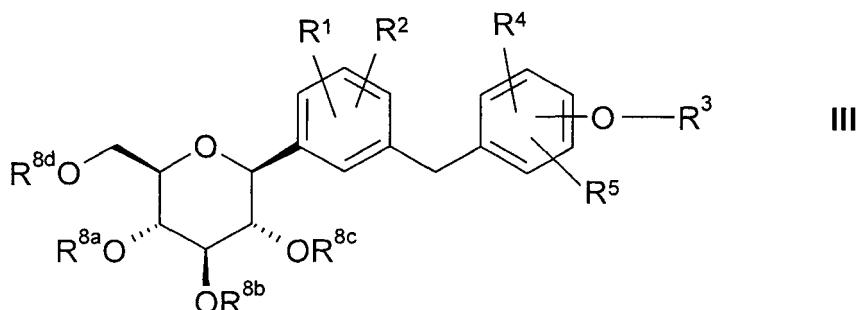
en los que los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos son grupos fenilo o naftilo, preferiblemente grupos fenilo;

y en los que los grupos R¹ a R⁵, y R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} se definen como anteriormente y a continuación;

se hace reaccionar con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis o Brønsted, en los que cualquier grupo protector presente se escinde simultánea o posteriormente; o

b) para preparar compuestos de fórmula general I en la que R⁶, R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} indican hidrógeno,

un compuesto de fórmula general III



50 en la que R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, y R¹ a R⁵ se definen como anteriormente y a continuación, pero al menos uno de los grupos R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} no indica hidrógeno, está hidrolizado, y

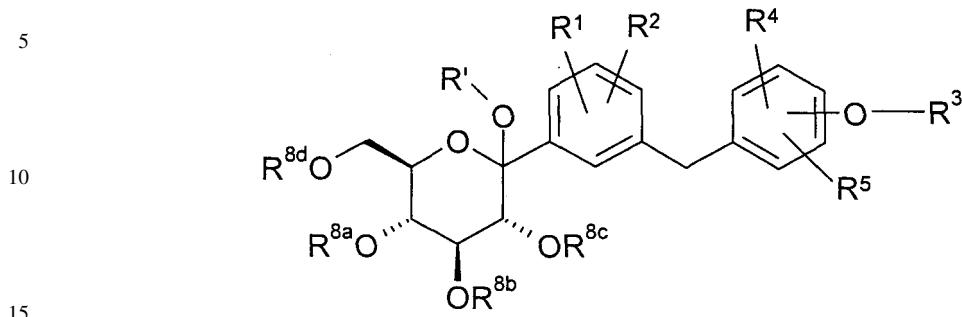
55 si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera, en la que R⁶ indica un átomo de hidrógeno, se convierte mediante acilación en un correspondiente compuesto de acilo de fórmula general I, y/o

si es necesario, cualquier grupo protector utilizado en las reacciones descritas anteriormente se escinde y/o

si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se separa en sus estereoisómeros y/o

60 si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se convierte en sus sales, en particular, para un uso farmacéutico, en sus sales fisiológicamente aceptables.

Esta invención se refiere además a un proceso para preparar compuestos de fórmula general II



en la que

20 R' indica H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, en los que los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

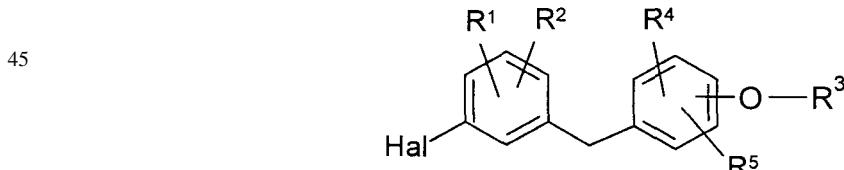
25 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, independientemente uno de otro, tienen uno de los significados indicados para los grupos R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, indican un grupo bencilo, o un grupo R^aR^bR^cSi, o un grupo cetal o acetal, en los que, en cada caso, dos grupos adyacentes R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} pueden formar un grupo cetal o acetal cíclico, o pueden formar, junto con dos átomos de oxígeno del anillo piranosa, un anillo 2,3-oxidioxano sustituido, en particular un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxi C₁₋₃)-1,4-dioxano, y en los que los grupos alquilo, arilo y/o bencilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno o alcoxi C₁₋₃, y en los que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C₁₋₃)amino; y

30 R^a, R^b, R^c, independientemente unos de otros, indican alquilo C₁₋₄, arilo o aril-(alquil C₁₋₃), en los que los grupos arilo o alquilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

35 en los que los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos son grupos fenilo o naftilo, preferiblemente grupos fenilo;

40 y R¹ a R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} son como se han definido aquí anteriormente y como se definen aquí más adelante,

en donde un compuesto organometálico (V) que se puede obtener por intercambio de halógeno-metanol o por inserción de un metal en el enlace carbono-halógeno de un compuesto de halógeno-bencilbenceno de fórmula general IV



55 en la que Hal indica Cl, Br e I, y R¹ a R⁵ se definen como anteriormente y a continuación, y opcionalmente después de una transmetalación, se añade a una gluconolactona de fórmula general VI



en la que R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} se definen como anteriormente y a continuación, y

después el aducto resultante se hace reaccionar, preferiblemente *in situ*, con agua o un alcohol R'-OH, en el que R' indica alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, en presencia de un ácido, como por ejemplo ácido metansulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido acético o cloruro de amonio, y opcionalmente el producto obtenido en la reacción con agua, en el que R' indica H, se convierte, en una reacción posterior, con un agente acilante, como por ejemplo el correspondiente anhídrido o cloruro de ácido, en el producto de fórmula II, en la que R' indica (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo o aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, que puede estar sustituido según se especifique.

Los productos intermedios listados, en particular los de fórmula IV, fórmula II y fórmula III, también son objeto de esta invención.

10

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, los grupos, restos y sustituyentes, en particular R¹ a R⁵, L1, R^N, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, se definen como anteriormente y a continuación.

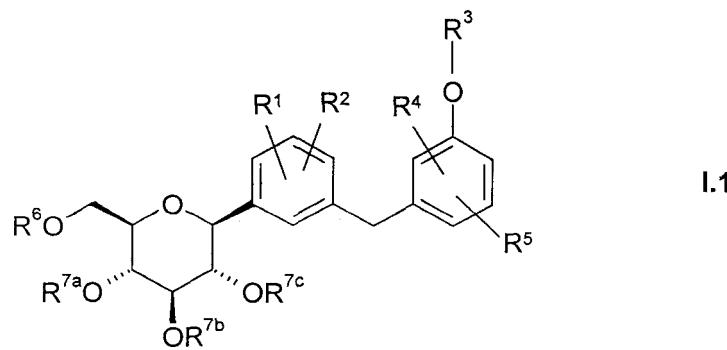
Si los restos, sustituyentes o grupos aparecen varias veces en un compuesto, como por ejemplo L1 y/o R^N, pueden tener el mismo o diferente significado.

20 Algunos significados preferidos de grupos y sustituyentes individuales de los compuestos según la invención se indican a continuación.

25 El grupo -O-R³ está preferiblemente en la posición meta o para con respecto al puente -CH₂-, de forma que se prefieren los compuestos según las siguientes fórmulas I.1 y I.2, en particular la fórmula I.2:

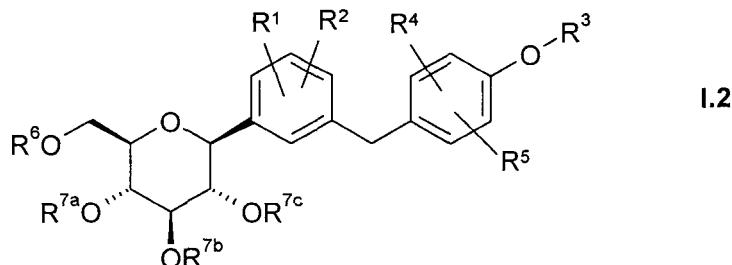
25

30



40

45



50

55

El grupo R¹ indica preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₇ o (cicloalquil C₃₋₇)-(alcoxi C₁₋₃), en los que en los grupos cicloalquilo C₅₋₆, un grupo metileno puede estar sustituido por O.

60

Los significados particularmente preferidos de R¹ son hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi y tetrahidropiran-4-iloxi; en particular metilo y cloro.

65

Los significados preferidos del grupo R² son hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi y metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

Los significados particularmente preferidos del grupo R² son hidrógeno, flúor, metoxi, etoxi y metilo, en particular hidrógeno.

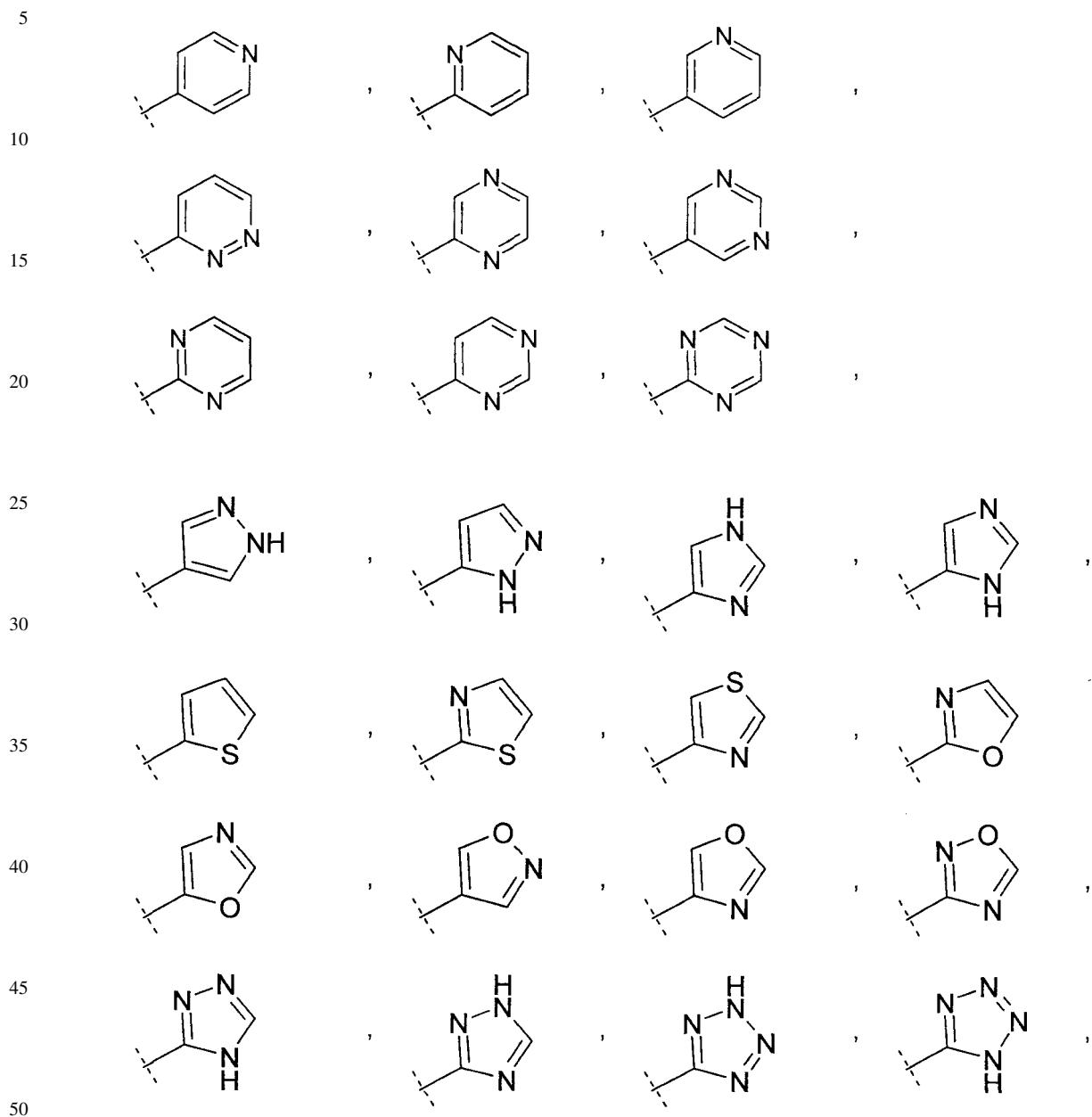
ES 2 338 041 T3

- La expresión grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, como se utiliza en la definición del grupo R³, indica preferiblemente un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo o tetrazolilo, o
- 5 un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en los que uno o dos grupos metino están sustituidos, en cada caso, por un átomo de nitrógeno,
- en los que dichos grupos heteroarilo pueden poseer 1 ó 2 grupos carbonilo como parte del sistema de anillo heteroaromático;
- 10 en los que un átomo de N del sistema de anillo heteroarilo puede estar oxidado para formar el correspondiente N-óxido; y
- 15 en los que uno o más grupos metino pueden estar sustituidos independientemente unos de otros con un sustituyente L¹; y
- en las que uno o más grupos imino pueden estar sustituidos independientemente unos de otros con un sustituyente R^N.
- 20 La expresión grupo heteroarilo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros, como se utiliza en la definición del grupo R³, indica preferiblemente un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, o
- 25 un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en los que uno a tres grupos metino están sustituidos, en cada caso, por un átomo de nitrógeno,
- en donde el anillo del grupo heteroarilo bicíclico unidos al oxígeno de éter del grupo -O-R³ es heteroaromático; y
- 30 en los que dichos grupos heteroarilo pueden poseer 1 ó 2 grupos carbonilo como parte del sistema de anillo aromático;
- 35 en los que un átomo de N del sistema de anillo heteroarilo puede estar oxidado para formar el correspondiente N-óxido; y
- en los que uno o más grupos metino pueden estar sustituidos independientemente unos de otros con un sustituyente L¹; y
- en las que uno o más grupos imino pueden estar sustituidos independientemente unos de otros con un sustituyente R^N.
- 40 En los grupos heteroarilo que poseen 1 ó 2 grupos carbonilo como parte del sistema de anillo aromático, cada grupo carbonilo está preferiblemente unido directamente con un grupo imino opcionalmente sustituido -NH-, formando, de esta manera, un grupo -NH-CO-, o está unido con un grupo imino opcionalmente sustituido -NH- a través de un enlace de etenileno, formando, de esta manera, un grupo -NH-CH=CH-CO-.
- 45 Preferiblemente el grupo R³ indica un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido, como se ha definido anteriormente.
- 50 Más preferiblemente, el grupo R³ indica piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, N-oxipiridilo, N-oxipiridazinilo, N-oxipirazinilo, N-oxipirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2-dihidro-2-oxopiridinilo, 1,4-dihidro-4-oxopiridinilo, 2,3-dihidro-3-oxopiridazinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-3,6-dioxopiridazinilo, 1,2-dihidro-2-oxopirimidinilo, 3,4-dihidro-4-oxopirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidinilo, 1,2-dihidro-2-oxopirazinilo ó 1,2,3,4-tetrahidro-2,3-dioxopirazinilo,
- 55 en donde uno o más grupos metino en dichos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente L¹; y en donde uno o más grupos imino en dichos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente R^N.
- 60 Aún más preferiblemente, el grupo R³ indica piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazinilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo o 2H-tetrazolilo,
- 65 en donde uno o más grupos metino en dichos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente L¹; y en donde uno o más grupos imino en dichos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente R^N.

ES 2 338 041 T3

Lo más preferiblemente, el grupo R³ se selecciona de las subfórmulas indicadas en la tabla A,

TABLA A



en las que, como se describió anteriormente, se incluyen todas las formas tautoméricas; y

en las que uno o más grupos metino pueden estar sustituidos independientemente unos de otros con un sustituyente L1; preferiblemente en donde los grupos metino son no sustituidos o uno o dos grupos metino están sustituidos, independientemente unos de otros, con L1; y

en las que uno o más grupos imino pueden estar sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente R^N.

Significados preferidos del grupo L1, independientemente unos de otros, se seleccionan de flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, alquilo C₁₋₃, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, difluorometoxi, trifluorometoxi y di(alquil C₁₋₃)-amino.

Significados particularmente preferidos del grupo L1 se seleccionan de flúor, cloro, hidroxi, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi y dimetilamino, en particular metilo, etilo, metoxi, etoxi y dimetilamino.

Significados preferidos del grupo R^N , independientemente unos de otros, se seleccionan de metilo, etilo, n-propilo e i-propilo; lo más preferible, metilo y etilo.

Significados preferidos del grupo R^4 son hidrógeno y flúor, en particular hidrógeno.

Significados preferidos del grupo R^5 son hidrógeno y flúor, en particular hidrógeno.

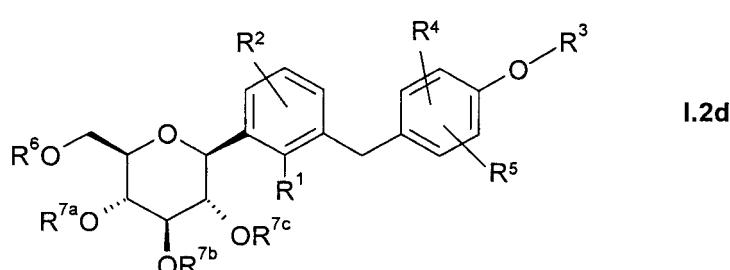
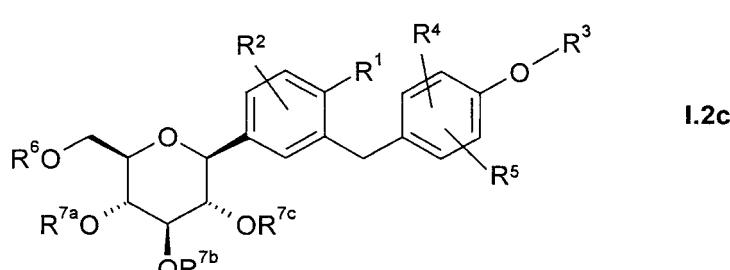
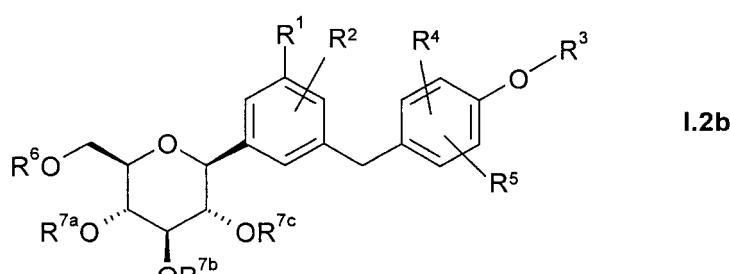
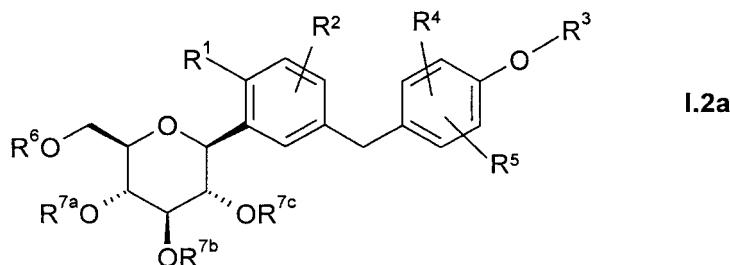
El grupo R^6 preferiblemente indica según la invención hidrógeno, (alquil C_{1-8})oxicarbonilo, (alquil C_{1-8})carbonilo o benzoílo, en particular hidrógeno o (alquil C_{1-6})oxicarbonilo o (alquil C_{1-6})carbonilo, en particular preferiblemente hidrógeno, metilcarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, más en particular preferiblemente hidrógeno.

Los sustituyentes R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} representan preferiblemente, independientemente unos de otros, hidrógeno, (alquil C_{1-8})oxicarbonilo, (alquil C_{1-18})carbonilo o benzoílo, en particular hidrógeno, (alquil C_{1-6})oxicarbonilo o (alquil C_{1-8})carbonilo, en particular preferiblemente hidrógeno, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilcarbonilo o etilcarbonilo.

Lo más particular, preferiblemente R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} representan hidrógeno.

Los compuestos de fórmula I en la que R^6 , R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} según la invención tienen un significado diferente de hidrógeno, por ejemplo (alquil C_{1-8})carbonilo, son adecuados preferiblemente como productos intermedios para la síntesis de compuestos de fórmula I, en la que R^6 , R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} indican hidrógeno.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula general I se seleccionan de las fórmulas I.2a a I.2d, en particular I.2c:



ES 2 338 041 T3

en las que los grupos R¹ a R⁶, y R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} tienen uno de los significados indicados previamente, en particular tienen uno de los significados dados especificados como preferidos; y en particular

- 5 R¹ indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquiloxi C₃₋₇ o (cicloalquil C₃₋₇)-(alcoxi C₁₋₃), en los que en los grupos cicloalquil C₅₋₆, un grupo metileno puede estar sustituido por O; R¹ en particular indica preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofurano-3-iloxi y tetrahidropiran-4-iloxi; y
- 10 R² indica hidrógeno, flúor, metoxi, etoxi o metilo, en particular hidrógeno; y
- 15 R³ se selecciona del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo; en particular se selecciona de las subfórmulas como se indica en la anterior tabla A;
- 20 en los que uno o más grupos metino pueden estar sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente L1; y
- en las que uno o más grupos imino pueden estar sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente R^N; y
- 25 R⁴ indica hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y
- R⁵ indica hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y
- 30 L1, independientemente unos de otros, se selecciona de flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, alquilo C₁₋₃, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₃, difluorometoxi, trifluorometoxi y di(alquil C₁₋₃)-amino; en particular se selecciona de flúor, cloro, hidroxi, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi y dimetilamino; lo más preferible, se selecciona de metilo, etilo, metoxi, etoxi y dimetilamino; y;
- 35 R^N, independientemente unos de otros, se seleccionan de alquilo C₁₋₃; en particular metilo y etilo; y
- R⁶ indica hidrógeno, (alquil C₁₋₆)-oxicarbonilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo o benzoilo, en particular hidrógeno, metilcarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, lo más particular preferiblemente hidrógeno; y
- 40 R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, independientemente unos de otros, representan hidrógeno, (alquil C₁₋₆)-oxicarbonilo, (alquil C₁₋₈)-carbonilo o benzoilo, en particular hidrógeno, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilcarbonilo o etilcarbonilo, en particular preferiblemente hidrógeno;
- includiendo sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos y sus sales.

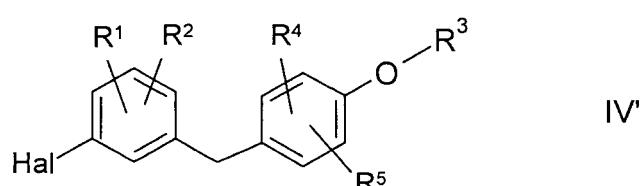
Según una variante de las realizaciones indicadas anteriormente, otros compuestos preferidos son aquellos en los que el grupo fenilo que porta el sustituyente -O-R³ tiene al menos otro sustituyente R⁴ y/o R⁵ que es diferente del hidrógeno. Según esta variante, compuestos particularmente preferidos son los que tienen un sustituyente R⁴ que representa flúor.

Los compuestos de fórmula general I especificados en la sección experimental que aparece a continuación y sus derivados, en los que R⁶ tiene un significado según la invención distinto de hidrógeno, en particular en los que R⁶ indica etoxicarbonilo o metoxicarbonilo, incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros y las mezclas de los mismos, se prefieren, según otra variante de esta invención.

En los procesos según la invención, los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ preferiblemente tienen los significados especificados anteriormente como preferidos. Además, R¹ indica preferiblemente H, alquilo C₁₋₃ o bencilo, en particular H, etilo o metilo. Los grupos R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} independientemente unos de otros indican preferiblemente H, (alquil C₁₋₄)-carbonilo o bencilo, en particular H, metilcarbonilo, etilcarbonilo o bencilo.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula general IV, en particular de fórmula general IV'

60

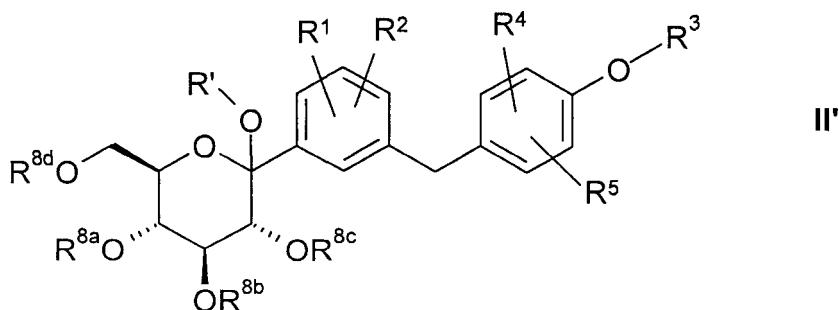


en la que Hal indica cloro, bromo o yodo, y los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como definió anteriormente en la presente, como productos intermedios o materiales de partida en la síntesis de los compuestos según la invención. En particular preferiblemente, los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados tras las fórmulas I.2a a I.2d.

5

La invención también se refiere a compuestos de fórmula general II, en particular de fórmula general II'

10



15

20

25

30

en la que R', R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se definen como anteriormente y a continuación; en particular, en la que R' indica H, alquilo C₁₋₃ o bencilo, en particular H, etilo o metilo; y los grupos R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} independientemente unos de otros representan H, (alquil C₁₋₄)carbonilo o bencilo, en particular H, metilcarbonilo, etilcarbonilo o bencilo, y los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, como productos intermedios o materiales de partida en la síntesis de los compuestos según la invención. En particular preferiblemente, los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados tras las fórmulas I.2a a I.2d.

Ahora se definirán más completamente algunas expresiones y términos que se usan anteriormente y más adelante para describir los compuestos según la invención.

35

El término halógeno indica un átomo seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br e I, en particular F, Cl y Br.

La expresión alquilo C_{1-n}, en la que n puede tener un valor de 1 a 18, indica un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado con 1 a n átomos de C. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.

40

La expresión alquinilo C_{2-n}, en la que n puede tener un valor de 3 a 6, indica un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y un triple enlace C≡C. Ejemplos de estos grupos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc. A menos que se indique lo contrario, los grupos alquinilo están conectados al resto de la molécula a través del átomo de C en la posición 1. Por tanto, términos como 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, etc. son equivalentes a los términos 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, etc. Esto también se aplica, de forma análoga, a los grupos alquenilo C_{2-n}.

50

La expresión alcoxi C_{1-n} indica un grupo (alquil C_{1-n})-O, en el que alquilo C_{1-n} es como se definió anteriormente. Ejemplos de estos grupos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, terc-pentoxi, n-hexoxi, isohexoxi, etc.

55

La expresión (alquil C_{1-n})carbonilo indica un grupo (alquil C_{1-n})-C(=O), en el que alquilo C_{1-n} es como se definió anteriormente. Ejemplos de estos grupos incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, terc-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, etc.

60

La expresión cicloalquilo C_{3-n} indica un grupo saturado mono-, bi-, tri- o espirocacbocíclico con 3 a n átomos de C. Ejemplos de estos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclododecilo, biciclo[3.2.1]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc. Preferiblemente la expresión cicloalquilo C₃₋₇ indica grupos monocíclicos saturados.

65

La expresión cicloalquenilo C_{5-n} indica un grupo cicloalquilo C_{5-n} que es como se definió anteriormente y que tiene, además, al menos un doble enlace insaturado C=C.

La expresión (cicloalquil C_{3-n})carbonilo indica un grupo (cicloalquil C_{3-n})-C(=O), en el que cicloalquilo C_{3-n} es como se definió anteriormente.

La expresión tri-(alquil C₁₋₄)sililo comprende grupos sililo que tienen dos o tres grupos alquilo diferentes o idénticos.

La expresión dii-(alquil C₁₋₃)amino comprende grupos amino que tienen dos grupos alquilo diferentes o idénticos.

5

El término arilo indica preferiblemente naftilo o fenilo, más preferiblemente fenilo.

La nomenclatura en las fórmulas estructurales utilizadas anteriormente y a continuación, en las que un enlace de un sustituyente de un grupo cíclico, como por ejemplo un anillo fenilo, se muestra hacia el centro del grupo cíclico, indica, a menos que se especifique lo contrario, que este sustituyente puede estar unido a cualquier posición libre del grupo cíclico que porta un átomo de H.

Los compuestos según la invención pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis conocidos en principio. Preferiblemente, los compuestos se obtienen mediante los siguientes métodos según la invención que se describen con más detalle a continuación.

Los derivados de glucosa de fórmula II según la invención pueden sintetizarse a partir de D-gluconolactona o su derivado, añadiendo el compuesto de bencilbenceno deseado en forma de un compuesto organometálico (esquema 1).

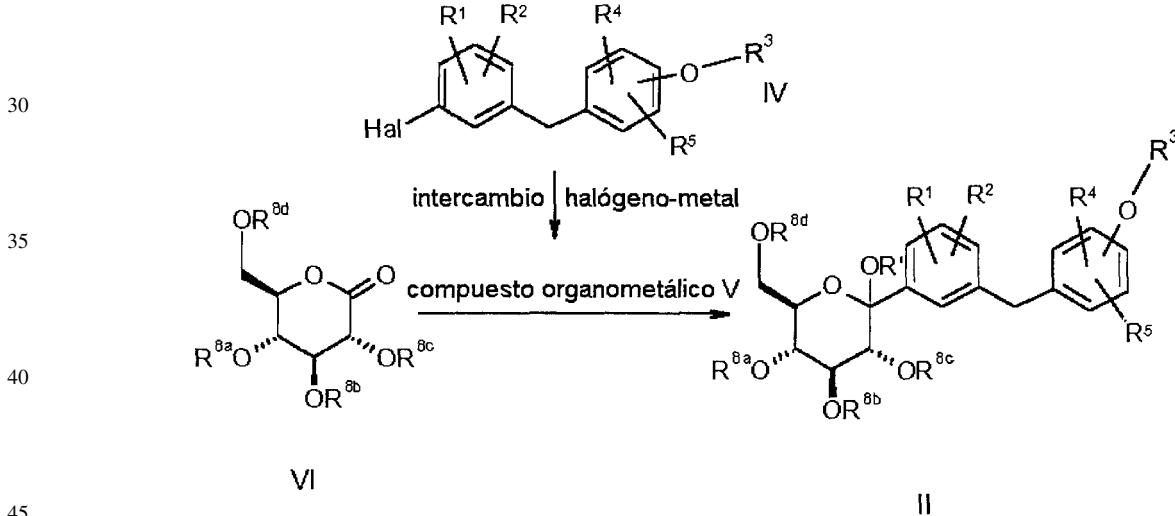
20

Esquema 1

25

Adición de un compuesto organometálico a una gluconolactona

26



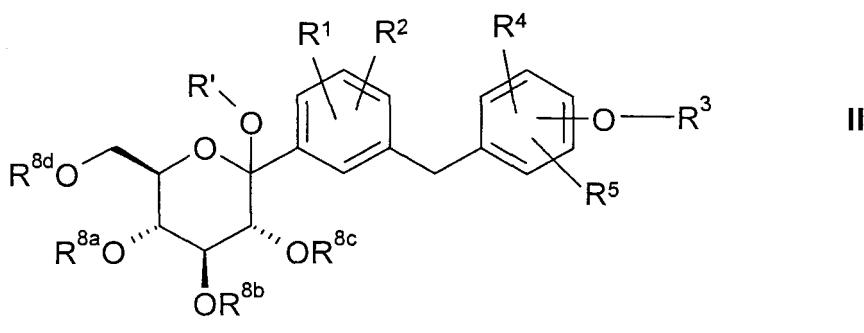
45

La reacción según el esquema 1 se lleva a cabo, preferiblemente, comenzando a partir de un compuesto de bencilbenceno halogenado de fórmula general IV, en la que Hal indica cloro, bromo o yodo. Comenzando a partir del compuesto haloaromático IV puede prepararse el correspondiente compuesto organometálico (V) mediante una llamada reacción de intercambio de halógeno-metal, o insertando el metal en el enlace carbono-halógeno. El intercambio de halógeno-metal con grupos aromáticos sustituidos con bromo o yodo puede realizarse, por ejemplo, con un compuesto de organolitio, como por ejemplo n-, sec- o terc-butil-litio y, con ello, se consigue el correspondiente grupo aromático litiado. El compuesto de magnesio análogo también puede generarse mediante un intercambio de halógeno-metal con un reactivo de Grignard adecuado, como por ejemplo bromuro de isopropilmagnesio o diisopropilmagnesio. La reacción se lleva a cabo, preferiblemente, entre 0°C y -100°C, en particular preferiblemente entre -10°C y -80°C, en un disolvente inerte o sus mezclas, como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, hexano, o cloruro de metileno. Los compuestos de magnesio o litio obtenidos de esta manera pueden transmetalarse opcionalmente con sales metálicas, como por ejemplo tricloruro de cerio, para formar compuestos organometálicos alternativos (V) adecuados para la adición. Como alternativa, el compuesto organometálico (V) también puede prepararse insertando un metal en el enlace carbono-halógeno del compuesto haloaromático IV. Para este fin, los metales como por ejemplo litio o magnesio resultan adecuados. La adición del compuesto organometálico V a la gluconolactona o sus derivados de fórmula VI se realiza, preferiblemente, a una temperatura entre 0°C y 100°C, en particular preferiblemente de -30°C a -80°C, en un disolvente inerte o sus mezclas, para obtener el compuesto de fórmula II. La reacción de litación y/o acoplamiento también puede realizarse en microrreactores y/o micromezcladores para evitar bajas temperaturas; por ejemplo, de forma análoga a los procesos descritos en el documento WO 2004/076470. Los disolventes adecuados para la adición del fenilo metalado a la gluconolactona protegida de forma apropiada son, por ejemplo, éter dietílico,

tolueno, cloruro de metileno, hexano, tetrahidrofurano o sus mezclas. Las reacciones de adición pueden realizarse sin más adyuvantes, o en el caso de compañeros de acoplamiento que reaccionan lentamente, en presencia de ácidos de Lewis como, por ejemplo $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ o Me_3SiCl (véase M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/Nueva York/Brisbane/Toronto/Singapur, 1994). Las definiciones preferidas de los grupos R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8d} son bencilo, bencilo sustituido, trialquilsililo, en particular preferiblemente trimetilsililo, triisopropilsililo, 4-metoxibencilo y bencilo. Si dos grupos adyacentes del grupo que consiste en R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8d} están conectados, estos dos grupos son parte, preferiblemente, de un bencilidenacetal, 4-metoxibencilidenacetal, isopropilcetal, o constituyen un grupo 2,3-dimetoxibutileno que está unido a través de las posiciones 2 y 3 del butano con los átomos de oxígeno adyacentes del anillo piranosa. El grupo R' indica preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , en particular preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo. El grupo R' se inserta después de la adición del compuesto organometálico V o su derivado, a la gluconolactona VI. Para este fin, la disolución de reacción se trata con un alcohol, como por ejemplo metanol o etanol o agua en presencia de un ácido, como por ejemplo ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

La síntesis de compuestos haloaromáticos de fórmula IV puede realizarse utilizando transformaciones convencionales en la química orgánica, o al menos mediante métodos conocidos en la bibliografía especializada en síntesis orgánica (véase, entre otros, J. March, *Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4^a edición, John Wiley & Sons, Chichester/Nueva York/Brisbane/Toronto/Singapur, 1992 y la bibliografía citada en esta publicación). El resto R^3 que se ha definido aquí se puede introducir antes, como se ha mostrado anteriormente, o después de que el resto de glucosa se haya unido a la parte aglicón. En principio, R^3 se puede unir en cualquier etapa de la secuencia completa de reacciones. La fase preferida de la unión, como se ha indicado antes, es antes de haber incorporado la parte glucosa.

Para preparar los compuestos de fórmula general I, en el proceso a) según la invención, un compuesto de fórmula general II



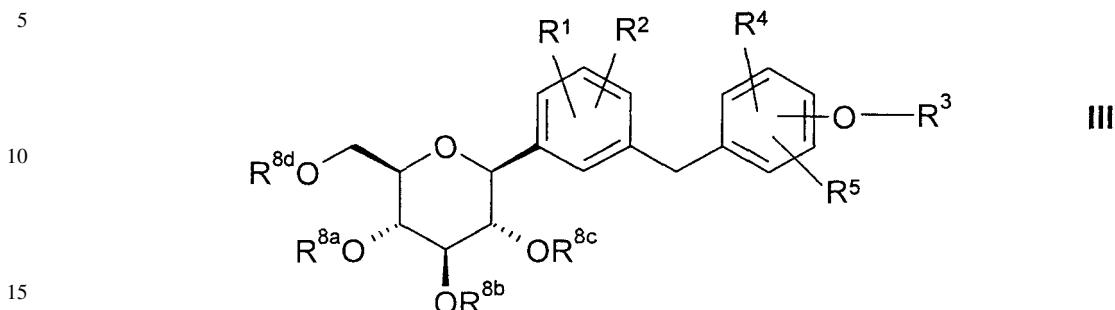
en la que R' , R^1 a R^5 son como se definió anteriormente, y

R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} son como se definió anteriormente y representan, independientemente unos de otros, por ejemplo, acetilo, pivaloílo, benzoílo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, trialquilsililo, bencilo o bencilo sustituido, o en cada caso, dos grupos adyacentes R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} forman un bencilidenacetal o isopropilidencetal o un grupo 2,3-dimetoxibutileno que está unido a través de la posición 2 y 3 del grupo butileno a los átomos de oxígeno del anillo piranosa, y forma con ellos un dioxano sustituido,

que puede obtenerse como se describió aquí anteriormente, se hace reaccionar con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis o Brønsted.

Los agentes reductores adecuados para la reacción incluyen, por ejemplo, silanos, como trietil-, tripropil-, triisopropil- o difenil-silano, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de cinc, boranos, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o yoduro de samario. Las reducciones se realizan sin o en presencia de un ácido de Brønsted adecuado, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido toluensulfónico, ácido trifluoroacético o ácido acético, o un ácido de Lewis, como por ejemplo eterato de trifluoruro de boro, triflato de trimetilsililo, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, triflato de escandio o yoduro de cinc. Dependiendo del agente reductor y del ácido, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, hexano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etanol, agua o sus mezclas, a temperaturas entre -60°C y 120°C. Una combinación particularmente adecuada de reactivos consiste, por ejemplo, en trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro, que se utiliza de forma conveniente en acetonitrilo o diclorometano a temperaturas entre -60°C y 60°C. Además, puede utilizarse hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición, como por ejemplo paladio sobre carbón o níquel-Raney, en disolventes como tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, etanol, agua o ácido acético, para la transformación descrita.

Como alternativa, para preparar los compuestos de fórmula general I, según el proceso b) según la invención, en un compuesto de fórmula general III



en la que R¹ a R⁵ son como se definió anteriormente, y

20 R^{8a} a R^{8d} indican uno de los grupos protectores definidos anteriormente, como por ejemplo un grupo acilo, arilmethyl, acetal, cetal o sililo, y que puede obtenerse, por ejemplo, mediante reducción del compuesto de fórmula II como se describió anteriormente, se escinden los grupos protectores.

25 Cualquier grupo protector de acilo utilizado se escinde, por ejemplo, de forma hidrolítica en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido, como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino, como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o de forma aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0°C y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10°C y 100°C. Un grupo trifluoroacetilo se escinde, preferiblemente, mediante un tratamiento con un ácido, como ácido clorhídrico, opcionalmente en presencia de un disolvente, como ácido acético, a temperaturas entre 50°C y 120°C, o mediante un tratamiento con una disolución de hidróxido de sodio, opcionalmente en presencia de un disolvente, como tetrahidrofurano o metanol, a temperaturas entre 0°C y 50°C.

35 Cualquier grupo protector de acetal o cetal utilizado se escinde, por ejemplo, de forma hidrolítica en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido, como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o de forma aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0°C y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10°C y 100°C.

40 Un grupo trimetilsililo se escinde, por ejemplo, en agua, una mezcla de disolventes acuosa o un alcohol inferior, como metanol o etanol, en presencia de una base, como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o metóxido de sodio.

45 En disolventes acuosos o alcohólicos, también resultan adecuados ácidos como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido acético. Para la escisión en disolventes orgánicos, como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano o diclorometano, también es adecuado utilizar reactivos de fluoruro, como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio.

50 Un grupo bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se escinde, de modo ventajoso, de manera hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón, en un disolvente adecuado como metanol, etanol, acetato de etilo o ácido acético glacial, opcionalmente con la adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas entre 0°C y 100°C, pero preferiblemente a temperatura ambiente entre 20°C y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, pero preferiblemente de 3 a 5 bares. Sin embargo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo se escinde preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

55 Un grupo terc-butilo o terc-butiloxicarbonilo se escinde preferiblemente mediante un tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o mediante un tratamiento con yodotrimetilsilano, opcionalmente utilizando un disolvente como cloruro de metíleno, dioxano, metanol o éter dietílico.

60 En las reacciones descritas anteriormente, cualquier grupo reactivo presente, como los grupos etinilo, hidroxi, amino, alquilamino o imino puede protegerse durante la reacción mediante grupos protectores convencionales, que se escinden de nuevo después de la reacción.

65 Por ejemplo, un grupo protector de un grupo etinilo puede ser un grupo trimetilsililo o triisopropilo. El grupo 2-hidroxisoprop-2-ilo también puede utilizarse como grupo protector.

Por ejemplo, un grupo protector para un grupo hidroxi puede ser un grupo trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo.

Los grupos protectores para un grupo amino, alquilamino o imino pueden ser, por ejemplo, un grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo.

5 Además, los compuestos de fórmula general I obtenidos pueden separarse en sus enantiómeros y/o diastereómeros como se mencionó anteriormente. Así, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden separarse en sus isómeros *cis* y *trans*, y los compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo pueden separarse en sus enantiómeros.

10 Así, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden separarse mediante cromatografía en sus isómeros *cis* y *trans*, los compuestos de fórmula general I obtenidos que aparecen como racematos pueden separarse mediante métodos conocidos *per se* (cf. Allinger N. L. y Eliel E.L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticos, y los compuestos de fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos pueden separarse en sus diastereómeros basándose en sus diferencias fisicoquímicas utilizando método conocidos *per se*, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y, si estos compuestos se obtienen forma racémica, 15 pueden separarse posteriormente en los enantiómeros como se mencionó anteriormente.

20 Los enantiómeros se separan preferiblemente mediante cromatografía en columna sobre fases quirales, o mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, o haciéndolos reaccionar con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados, como por ejemplo ésteres o amidas con el compuesto racémico, en particular ácidos y sus alcoholes o derivados activados, y separando la mezcla diastereomérica de las sales o derivados obtenida de esta manera, por ejemplo basándose en sus diferencias en solubilidad, mientras que los antípodas libres pueden liberarse de las sales o derivados diastereoméricos puros mediante la acción de agentes adecuados. Los ácidos ópticamente activos de uso común son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, 25 ácido málico, ácido mandélico, ácido canforsulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido químico. Un alcohol ópticamente activo puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y un grupo acilo ópticamente activo en amidas puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

30 Además, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sus sales, en particular, para un uso farmacéutico, en las sales fisiológicamente aceptables, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para este fin incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

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

40 Los compuestos según la invención pueden obtenerse, de forma ventajosa, utilizando los métodos descritos en los ejemplos que aparecen a continuación, que también pueden combinarse, para este fin, con los métodos conocidos por los expertos en la técnica a partir de la bibliografía, por ejemplo, en particular los métodos descritos en los documentos WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836 y WO 2004/063209.

45 Como ya se ha mencionado, los compuestos de fórmula general I según la invención y sus sales fisiológicamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibidor del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, preferiblemente SGLT2.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos pueden investigarse como sigue:

50 La capacidad de las sustancias para inhibir la actividad SGLT-2 puede demostrarse en una estructura de ensayo en la que una línea celular CHO-K1 (ATCC nº CCL 61) o, como alternativa, una línea celular HEK293 (ATCC nº CRL-1573), que está transfecada de forma estable con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, EMBL nº de registro L36849), que contiene el cDNA para la secuencia codificadora del cotransportador de glucosa de sodio humano 2 (Genbank nº de registro NM_003041) (CHO-hSGLT2 o HEK-hSGLT2). Estas líneas celulares transportan alfa-metilglucopiranósido marcado con ¹⁴C (¹⁴C-AMG, Amersham) hacia el interior de la célula de una manera dependiente de sodio.

55 El ensayo de SGLT-2 se realiza como sigue:

60 Células CHO-hSGLT2 se cultivan en medio F12 de Ham (BioWhittaker) con suero de ternera fetal al 10% y zeocina 250 µg/ml (Invitrogen), y células HEK293-hSGLT2 se cultivan en medio DMEM con suero de ternera fetal al 10% y zeocina 250 µg/ml (Invitrogen). Las células se despegan de los matraces de cultivo lavando dos veces con PBS y posteriormente tratando con tripsina/EDTA. Después de la adición del medio de cultivo celular, las células se centrifugan, se resuspenden medio de cultivo, y se cuentan en un contador de células Casy. Después se siembran 40.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos blanca revestida con poli-D-lisina y se incuban durante la noche a 37°C, CO₂ al 5%. Las células se lavan dos veces con 250 µl de tampón de ensayo (disolución salina equilibrada de Hanks, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgSO₄ 7,4 mM y HEPES 10 mM (pH 7,4), 50 µg/ml de gentamicina). Entonces se añadieron 250 µl de tampón de ensayo y 5 µl de compuesto de ensayo a cada pocillo y la

placa se incubó durante 15 minutos más en el incubador. Se utilizaron 5 μ l de DMSO al 10% como control negativo. La reacción comienza añadiendo 5 μ l de ^{14}C -AMG (0,05 μCi) a cada pocillo. Después de 2 horas de incubación a 37°C, CO₂ al 5%, las células se lavaron de nuevo con 250 μ l de PBS (20°C) y después se lisaron mediante la adición de 25 μ l de NaOH 0,1 N (5 min a 37°C). Se añadieron 200 μ l de MicroScint20 (Packard) a cada pocillo y la incubación continua durante 20 min más a 37°C. Después de esta incubación se mide la radiactividad del ^{14}C -AMG absorbida en un Topcount (Packard) utilizando un programa de centelleo de ^{14}C .

Para determinar la selectividad con respecto al SGLT1 humano se monta un ensayo análogo en el que se expresa el cDNA de hSGLT1 (Genbank nº de registro NM000343) en lugar del cDNA de hSGLT2 en las células CHO-K1 o HEK293.

Los compuestos de fórmula general I según la invención pueden tener, por ejemplo, unos valores de EC50 por debajo de 1000 nM, en particular por debajo de 200 nM, lo más preferible por debajo de 50 nM.

A la vista de su capacidad para inhibir la actividad SGLT, los compuestos de fórmula general I según la invención y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables son adecuados, en teoría, para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de todos aquellos trastornos o enfermedades que pueden verse afectados por la inhibición de la actividad SGLT, en particular la actividad SGLT-2. Por tanto, los compuestos según la invención son particularmente adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades, en particular trastornos metabólicos, o trastornos como la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes (como por ejemplo retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras, macroangiopatías), acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferente origen, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia. Estas sustancias también son adecuadas para prevenir la degeneración de células beta, como por ejemplo apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas. Las sustancias también son adecuadas para mejorar o restaurar la funcionalidad de las células pancreáticas, y también para aumentar el número y tamaño de células beta pancreáticas. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como diuréticos o antihipertensivos, y son adecuados para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

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

Además, los compuestos según la invención son particularmente adecuados para la prevención o el tratamiento del sobrepeso, obesidad (incluyendo la obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/o obesidad abdominal.

La dosificación requerida para lograr la correspondiente actividad para el tratamiento o prevención normalmente depende del compuesto que se va a administrar, el paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o trastorno, y el método y frecuencia de administración, y es el médico del paciente quien debe decidirla. De forma conveniente, la dosificación puede ser de 1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, por vía intravenosa, y de 1 a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, por vía oral, que en cada caso se administran de 1 a 4 veces diarias. Para este fin, los compuestos de fórmula I preparados según la invención pueden formularse, opcionalmente junto con otras sustancias activas, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas como grasa dura o sus mezclas adecuadas, para producir preparaciones galénicas convencionales, como comprimidos sencillos o revestidos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Los compuestos según la invención también pueden utilizarse junto con otras sustancias activas, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente. Otras sustancias activas que son adecuadas para estas combinaciones incluyen, por ejemplo, las que potencian el efecto terapéutico sobre un antagonista de SGLT según la invención, con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permitan reducir la dosificación de un antagonista de SGLT según la invención. Los agentes terapéuticos que son adecuados para esta combinación incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos como metformina, sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas (por ejemplo, GI 262570) y antagonistas de gamma-PPAR, moduladores de gamma/alfa-PPAR (por ejemplo, KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPPIV (por ejemplo, LAF237, MK-431), alfa2-antagonistas, insulina y análogos de la insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo, exendina-4) o amilina. La lista también incluye inhibidores de la proteína tirosinafosfatasa 1, sustancias que afecta a la producción desregulada de glucosa en el hígado, como por ejemplo inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o fructosa-1,6-bisfosfatasa, glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa, glucógeno sintasa quinasa o piruvato deshidroquinasa, agentes para disminuir los lípidos, como por ejemplo inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de alfa-PPAR, agonistas de delta-PPAR, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimiba) o inhibidores de la absorción de colesterol, como por ejemplo ezetimiba, sustancias de unión al ácido biliar, como por ejemplo colestiramina, inhibidores del transporte de ácido

biliar ilíacos, compuestos que aumentan el HDL, como inhibidores de CETP o reguladores de ABC1, o sustancias activas para tratar la obesidad, como sibutramina o tetrahidrolipostatina, dexfenfluramina, axoquina, antagonistas del receptor de cannabinoides 1, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o β 3-agonistas, como SB-418790 o AD-9677, y agonistas del receptor 5HT2c.

5 Además, las combinaciones con fármacos para influir en la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca crónica o la aterosclerosis, como por ejemplo antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, β -bloqueantes, antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros, o sus combinaciones, son adecuados. Los ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II son candesartano cilexetil, losartano de potasio, mesilato de eprosartano, valsartano, telmisartano, irbesartano, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartano, medoxomilo, tasosartano, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se utilizan preferiblemente para el tratamiento o prevención de la hipertensión arterial y complicaciones de la diabetes, a menudo combinados con un diurético, como hidroclorotiazida.

10 15 Una combinación con inhibidores de la síntesis de ácido úrico o uricosúricos resulta adecuada para el tratamiento o prevención de la gota.

20 Una combinación con antagonistas del receptor GABA, bloqueantes del canal de Na, topiramato, inhibidores de la proteína-quinasa C, inhibidores del producto final de la glicación avanzada o inhibidores de la aldosa reductasa, puede utilizarse para el tratamiento o la prevención de las complicaciones de la diabetes.

25 La dosificación para los compañeros de combinación mencionados anteriormente es normalmente 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada, hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

30 35 Por tanto, en otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, combinado con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como compañero de combinación, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos que pueden verse afectados por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT. Estos son, preferiblemente, enfermedades metabólicas, en particular una de las enfermedades o trastornos listados anteriormente, más en particular la diabetes o las complicaciones diabéticas.

40 45 El uso del compuesto según la invención, o su sal fisiológicamente aceptable, en combinación con otra sustancia activa puede tener lugar de forma simultánea o escalonada pero, en particular, dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran de forma simultánea, las dos sustancias activas se administran al paciente juntas; mientras que si se utilizan en momentos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente dentro de un periodo menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

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

45 50 Así, por ejemplo, una composición farmacéutica según la invención comprende una combinación de un compuesto de fórmula I según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, y al menos un antagonista del receptor de angiotensina II, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

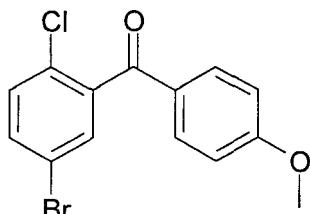
El compuesto según la invención, o su sal fisiológicamente aceptable, y la otra sustancia activa que se va a combinar con él pueden estar ambos presentes juntos en una formulación, por ejemplo un comprimido o cápsula, o estar separados en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo en un llamado kit de partes.

55 En el texto anterior y siguiente, los átomos de H de los grupos hidroxilo no se muestran explícitamente en cada caso en las fórmulas estructurales. Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención sin restringirla.

55 *Preparación de los compuestos de partida*

Ejemplo I

60



(5-bromo-2-clorofenil)-(4-metoxifenil)metanona

Se añaden 38,3 mL de cloruro de oxalilo y 0,8 mL de dimetilformamida a una mezcla de 100 g de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico en 500 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 14 h, después se filtra y se separa de todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en 150 mL de diclorometano, la disolución se enfriá hasta -5°C, y se añaden 46,5 g de anisol. Entonces se añaden 51,5 g de tricloruro de aluminio de forma discontinua de forma que la temperatura no sea mayor que 5°C. La disolución se agita durante 1 hora a 1-5°C y después se vierte sobre hielo triturado. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico acuoso 1 M, dos veces con una disolución de hidróxido de sodio 1 M y con salmuera. Después, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se elimina y el residuo se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 86,3 g (64% de la teoría)

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

El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga al ejemplo I:

20 (1) *(5-bromo-2-metil-fenil)-(4-metoxi-fenil)metanona*

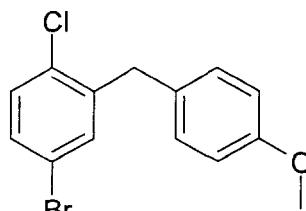


35 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 305/307 (Br) [M+H]

Ejemplo II

40

45



50

4-bromo-1-cloro-2-(4-methoxybencenyl)benceno

55 Una disolución de 86,2 g de (5-bromo-2-clorofenil)-(4-metoxifenil)metanona y 101,5 ml de trietilsilano en 75 mL de diclorometano y 150 mL de acetonitrilo se enfriá hasta 10°C. Después, con agitación, se añaden 50,8 mL de eterato de trifluoruro de boro de forma que la temperatura no sea mayor que 20°C. La disolución se agita durante 14 h a temperatura ambiente, antes de añadir otros 9 mL de trietilsilano y 4,4 mL de eterato de trifluoruro de boro. La disolución se agita durante un periodo de 3 h más a 45-50°C y después se enfriá hasta la temperatura ambiente. Se añade una disolución de 28 g de hidróxido de potasio en 70 mL de agua, y la mezcla resultante se agita durante 2 h. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae otras tres veces con éter diisopropílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con una disolución de hidróxido de potasio 2 M y una vez con salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el residuo se agita en etanol, se separa de nuevo y se seca a 60°C.

65 Rendimiento: 50,0 g (61% de la teoría)

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

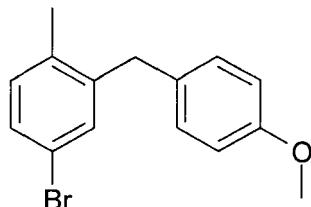
ES 2 338 041 T3

El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga al ejemplo II:

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

5

10



15

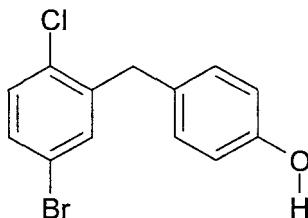
Espectro de masas (EI): $m/z = 290/292$ (Br) $[M]^+$

20

Ejemplo III

25

30



35

4-(5-bromo-2-chlorobencil)fenol

Una disolución de 14,8 g de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxibencil)benceno en 150 mL de diclorometano se enfriá en un baño de hielo. Se añaden 50 mL de una disolución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano, y la disolución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La disolución entonces se enfriá en un baño de hielo de nuevo, y se añade gota a gota una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio. A temperatura ambiente, la mezcla se ajusta con ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta un pH de 1, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira completamente.

45

Rendimiento: 13,9 g (98% de la teoría)

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

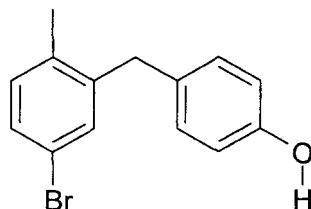
50

El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga al ejemplo III:

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

55

60

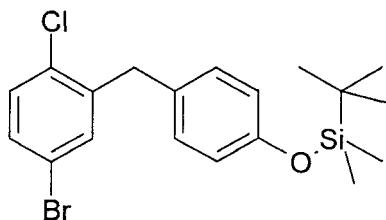


65

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

Ejemplo IV

5



10

[4-(5-bromo-2-chlorobenzyl)fenoxi]-terc-buylidemethylsilane

15

Una disolución de 13,9 g de 4-(5-bromo-2-chlorobenzyl)fenol en 140 mL de diclorometano se enfriá en un baño de hielo. Después se añaden 7,54 g de cloruro de terc-buylidemethylsililo en 20 mL de diclorometano, seguido de 9,8 mL de trietilamina y 0,5 g de dimetilaminopiridina. La disolución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente y después se diluye con 100 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M y una vez con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa, y después se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se filtra a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100:1).

20

Rendimiento: 16,8 g (87% de la teoría)

25

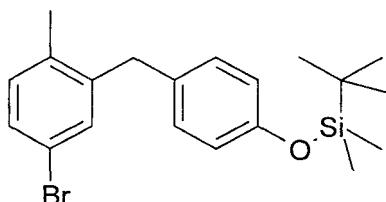
Espectro de masas (EI): $m/z = 410/412/414$ (Br+Cl) $[M]^+$

30

El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga al ejemplo IV:

(1) *[4-(5-bromo-2-metilbencil)fenoxi]-terc-buylidemethylsilane*

35



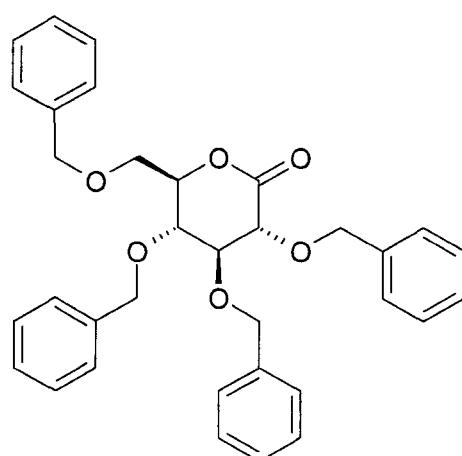
40

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

45

Ejemplo V

50



55

60

65

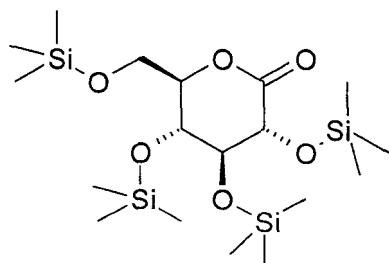
2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranona

Se añaden 4 g de tamiz molecular 4 Å recién activado y 3,3 g de N-metilmorfolin-N-óxido a una disolución de 10,0 g de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosa en 140 mL de diclorometano. La disolución se agita durante 20 min a temperatura ambiente, antes de añadir 0,3 g de perrutenato de tetra-n-propilamonio. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la disolución se diluye con diclorometano y se filtra a través de Celite. El filtrado se lava con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio y agua, y después se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1).

10 Rendimiento: 8,2 g (82% de la teoría)

Espectro de masas (ESI $^+$): m/z = 539 [M+H] $^+$

15 Ejemplo VI

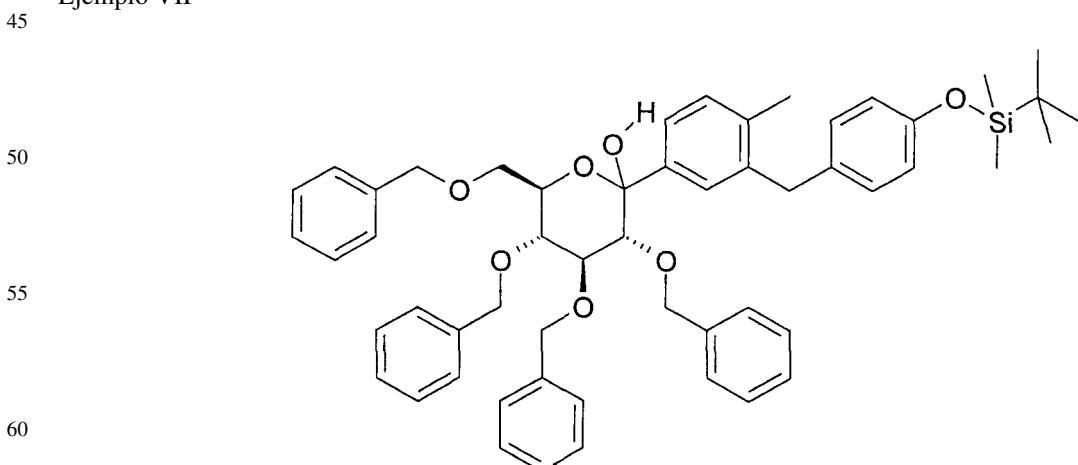
*2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona*

30 Una disolución de 20 g de D-glucono-1,5-lactona y 98,5 mL de N-metilmorfolina en 200 mL de tetrahidrofurano se enfriá hasta -5°C. Después se añaden gota a gota 85 mL de cloruro de trimetilsililo de forma que la temperatura no sea mayor que 5°C. La disolución entonces se agita durante 1 h a temperatura ambiente, durante 5 h a 35°C y de nuevo durante 14 h a temperatura ambiente. Después de la adición de 300 mL de tolueno la disolución se enfriá en un baño de hielo y se añaden 500 mL de agua de forma que la temperatura no sea mayor que 10°C. Después la fase orgánica se separa y se lava con una disolución acuosa de dihidrógeno-fosfato de sodio, agua y salmuera. El disolvente se elimina y el residuo se evapora azeotrópicamente utilizando tolueno.

40 Rendimiento: 52,5 g (aprox. 90% puro)

45 Espectro de masas (ESI $^+$): m/z = 467 [M+H] $^+$

Ejemplo VII

*1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-hidroxi-D-glucopiranos-1-il)-3-[4-(terc.-butildimethylsiloxy)-bencil]-4-metilbenceno*

65 Una disolución de 0,34 g de [4-(5-bromo-2-metilbencil)fenoxi]-terc-butildimethylsilano en 3 mL de tetrahidrofurano seco se enfriá hasta -80°C bajo una atmósfera de argón. Se añaden 0,54 mL de una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano gota a gota y la disolución resultante se agita durante 1,5 h a -78°C. Una disolución de 0,43 g de 2,3,4,6-tetra-

ES 2 338 041 T3

O-bencil-D-glucopiranona en 2,5 mL de tetrahidrofurano enfriada hasta -80°C se añade gota a gota a esta disolución mediante una aguja de transferencia. La disolución resultante se agita durante 5 h a -78°C. La reacción se extingue con una disolución de 0,1 mL de ácido acético en 1 mL de tetrahidrofurano y se calienta hasta la temperatura ambiente. Despues se añade una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evapora. El residuo se purifica mediante una cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 15:1->4:1).

Rendimiento: 0,48 g (aprox. 88% puro)

10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 868 [M+H]⁺

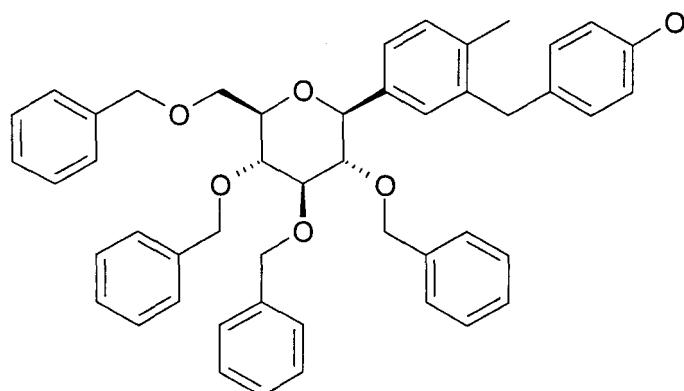
Ejemplo VIII

15

20

25

30



1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-hidroxibencil)-4-metilbenceno

35 Una disolución de 0,48 g (aprox. 88% puro) de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-hidroxi-D-glucopiranosil)-3-[4-(terc-butildimetilsiloxi)bencil]-4-metilbenceno en 3,5 mL de acetonitrilo seco se enfria hasta -40°C bajo una atmósfera de argón. Se añaden gota a gota 0,13 mL triisopropilsilano y 0,08 mL de eterato de trifluoruro de boro. La disolución se agita durante 3 h a -35°C, antes de añadir otros 0,02 mL de triisopropilsilano y 0,01 mL de eterato de trifluoruro de boro. Despues de 2 h más a -40°C se añade una disolución acuosa de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se añade agua y la mezcla se extrae cuatro veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1->4:1).

Rendimiento: 0,24 g (68% de la teoría).

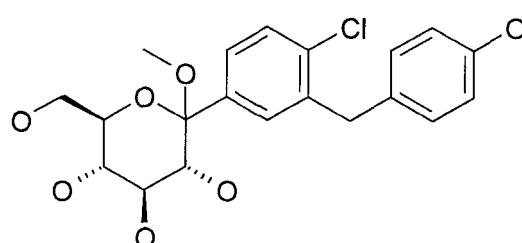
45 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 738 [M+NH₄]⁺

Ejemplo IX

50

55

60



1-cloro-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)benceno

65 Una disolución de 14,0 g de [4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi]-terc-butildimetilsilano en 150 mL de hexano y 30 mL de tetrahidrofurano se enfria hasta -80°C bajo una atmósfera de argón. Se añaden gota a gota 11,8 mL de una disolución enfriada a -70°C de *terc*-butil litio en pentano (1,7 M) a la disolución de bromobenceno y la disolución resultante se agita durante 45 min a -80°C. Despues se añade una disolución enfriada a -70°C de 18,1 g de 2,3,4,6-

ES 2 338 041 T3

tetrakis-*O*-(trimetilsilil)-D-glucopiranona en 50 mL de hexano. La disolución resultante se agita durante 1 h a -70°C. Se añaden 150 mL de una disolución acuosa de ácido acético al 1% y se retira el baño refrigerante. Después de calentar la disolución de reacción a la temperatura ambiente, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Despues de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, el disolvente se evapora y el residuo 5 se disuelve en 150 mL de metanol. La disolución resultante se trata con 1 mL de ácido metanosulfónico y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución de reacción se neutraliza con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, la mayor parte del metanol se evapora y el residuo acuoso se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en la menor cantidad 10 posible de metanol y acetato de etilo y la disolución resultante se añade a éter de petróleo. El precipitado se separa por filtración y se seca a 50°C.

Rendimiento: 10,0 g (72% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 433/435 (Cl) [M+Na]⁺

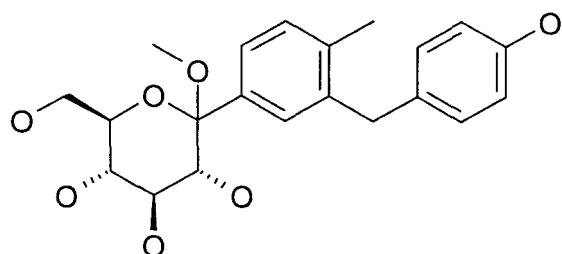
15

El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga al ejemplo IX:

20

(1) *1-metil-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)benceno*

20

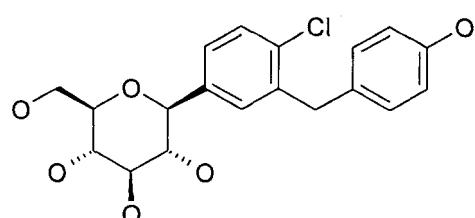


25

30

35 Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 389 [M-H]⁻

40



45

50

55 *1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)benceno*

Una disolución de 25,0 g de 1-cloro-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)benceno y 20,0 mL de trietilsilano en 120 mL de diclorometano y 360 mL de acetonitrilo se enfriá a una temperatura en el intervalo de -5°C a -10°C. Se añaden gota a gota 10,0 mL de eterato de trifluoruro de boro y la disolución se agita en el baño refrigerante durante 1 h. Se añade una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira a vacío. El residuo se lava con éter diisopropílico y se disuelve en la menor cantidad posible de acetato de etilo. La disolución resultante se trata con ciclohexano y el precipitado se separa por filtración y se seca a 50°C.

60

Rendimiento: 23,0 g (99% de la teoría, mezcla aproximadamente 7:1 con α-anómero)

65

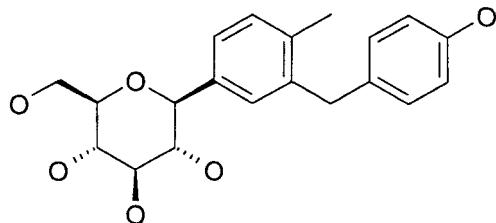
Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 425/427 (Cl) [M+HCOO]⁻

ES 2 338 041 T3

El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga al ejemplo X:

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

5

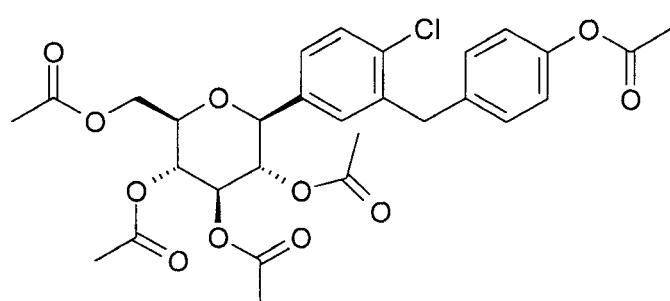


10

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

Ejemplo XI

20



25

30

35 *1-chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-acetoxybiphenyl)-4-biphenyl*

40

A una disolución de 23,0 g 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno y 55 mL piridina en 200 mL diclorometano se añaden 60 mL de anhídrido acético seguidos de 0,1 g de 4-dimetilaminopiridina. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la disolución se diluye con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2 M. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evapora. El residuo se recristaliza en etanol para dar el β-anómero puro como un sólido blanco.

Rendimiento: 7,8 g (22% de la teoría)

45

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 608/610 (Cl) [M+NH₄]⁺

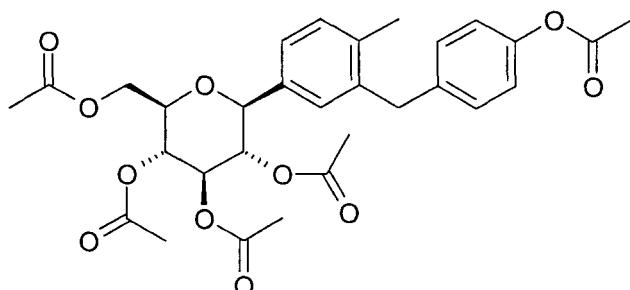
50

El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga al ejemplo XI:

(1) *1-metil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-acetoxybiphenyl)-biphenyl*

55

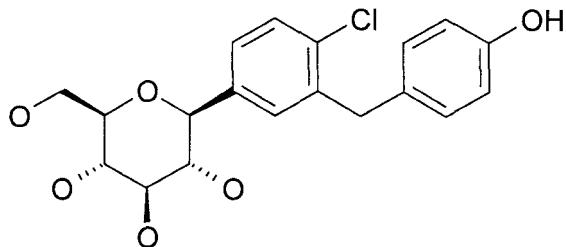
60



65

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 588 [M+NH₄]⁺

Ejemplo XII

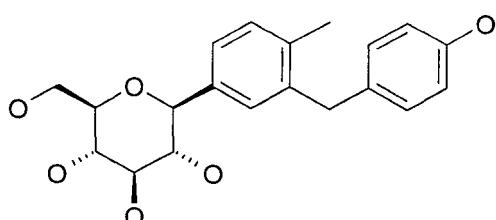
15 *1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)benceno*

A una disolución de 7,9 g de 1-chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-acetoxibencil)benceno en 150 mL de metanol se le añaden 25 mL de una disolución acuosa de hidróxido de potasio 4 M. La disolución se agita durante 1 h a temperatura ambiente y después se ajusta su pH a 5 con ácido clorhídrico 4 M. Se evapora la mayor parte del metanol y la disolución resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira a vacío.

20 Rendimiento: 5,1 g (100% de la teoría)

25 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 398/400 (Cl) [M+NH₄]⁺

El siguiente compuesto puede obtenerse de forma análoga al ejemplo XII:

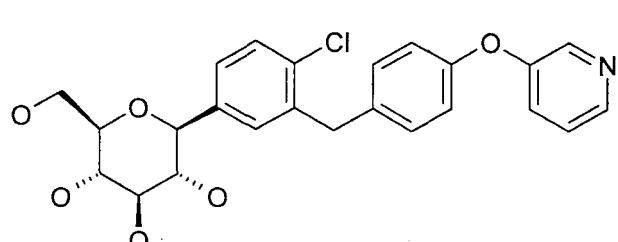
30 (1) *1-metil-4-(β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)benceno*

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

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

50

60 *1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-il)-2-[4-(piridin-3-iloxi)-bencil]benceno*

A un matraz purgado con argón cargado con 0,43 g de carbonato de cesio y 1 mL de *N*-metilpirrolidinona se añaden 0,28 g 3-yodopiridina, 12 mg 2,2,6,6-tetrametilhepta-3,5-diona y 34 mg de cloruro de cobre (I). El matraz se sella herméticamente y la mezcla se agita a 120°C durante la noche. Despues de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol 1:0->5:1).

ES 2 338 041 T3

Rendimiento: 82 mg (14% de la teoría).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 458/460 (Cl) [M+H]⁺

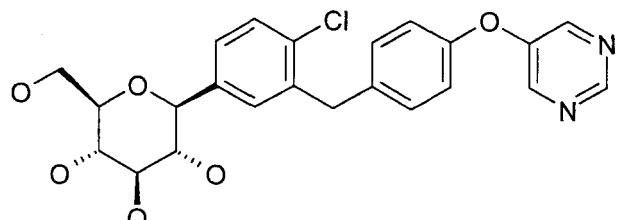
5

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga al Ejemplo 1:

(2) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piridin-5-iloxi)bencil]benceno

10

15



20

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 459/461 (Cl) [M+H]⁺

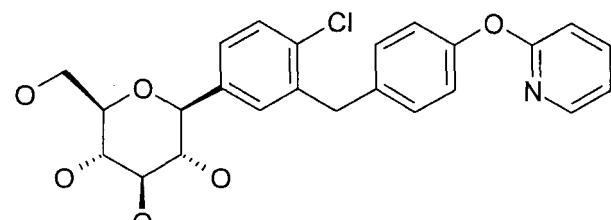
25

El compuesto se obtiene a partir de 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)benceno y 5-bromopiridina.

(3) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piridin-2-ylmethyl)bencil]benceno

30

35



40

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 458/460 (Cl) [M+H]⁺

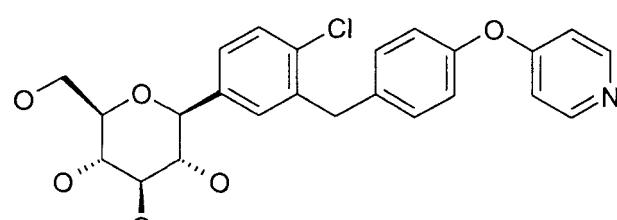
45

El compuesto se obtiene a partir de 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)benceno y 2-bromopiridina.

(4) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piridin-4-ylmethyl)bencil]benceno

50

55



60

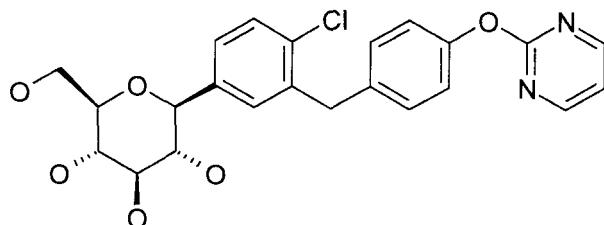
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 458/460 (Cl) [M+H]⁺

65

El compuesto se obtiene a partir de 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)benceno y 4-yodopiridina.

(5) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piridimin-2-iloxi)bencil]benceno

5



10

Espectro de masas (ESI $^+$): m/z = 459/461 (Cl) [M+H] $^+$

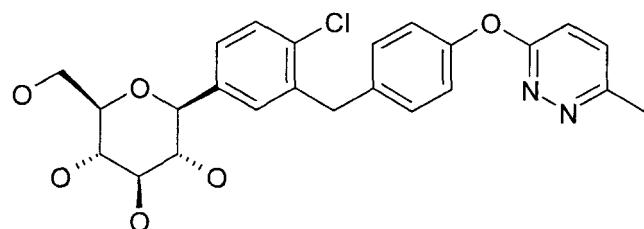
15

El compuesto se obtiene a partir de 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)benceno y 2-bromopirimidina.

20

(6) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(6-metilpiridazin-3-iloxi)bencil]benceno

30



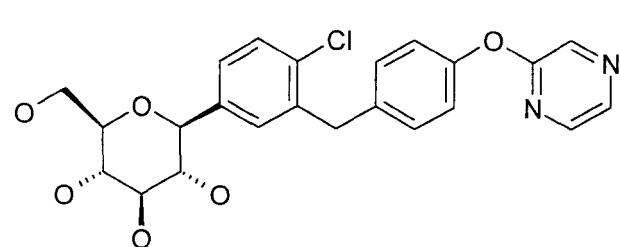
Espectro de masas (ESI $^+$): m/z = 473/475 (Cl) [M+H] $^+$

35

El compuesto se obtiene a partir de 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)benceno y 3-yodo-6-metilpiridazina.

(7) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(pirazin-2-iloxi)bencil]benceno

40



45

50

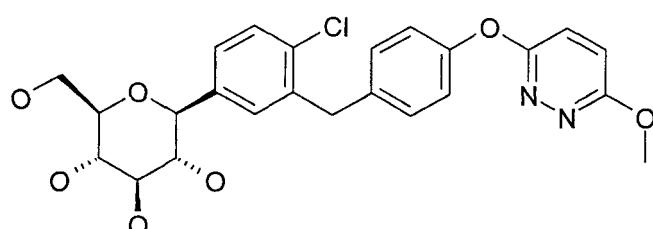
Espectro de masas (ESI $^+$): m/z = 459/461 (Cl) [M+H] $^+$

El compuesto se obtiene a partir de 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)benceno y 2-yodopirazina.

55

(8) 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(6-metoxipiridazin-3-iloxi)bencil]benceno

65



ES 2 338 041 T3

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 489/491 (Cl) [M+H]⁺

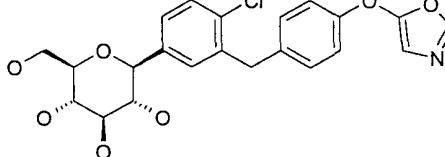
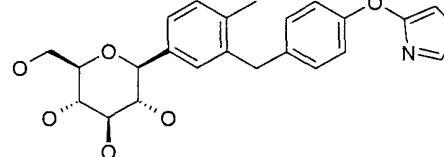
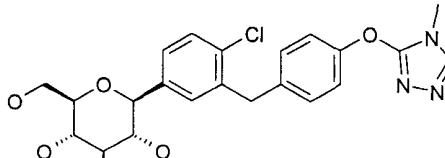
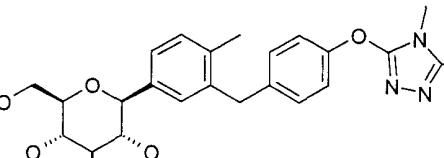
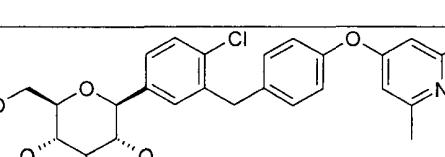
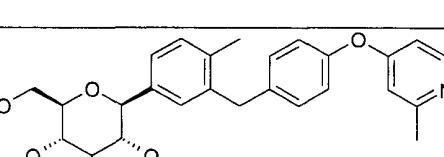
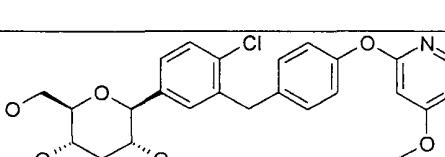
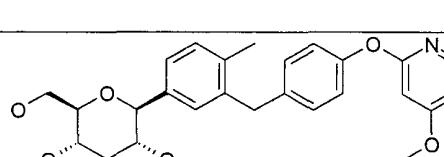
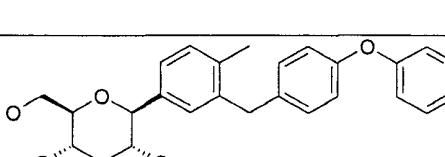
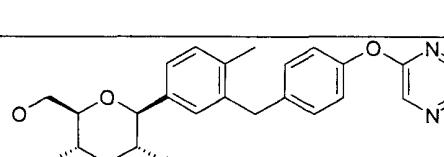
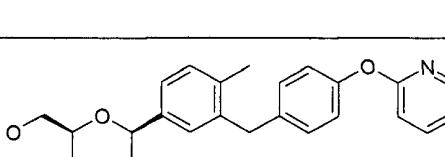
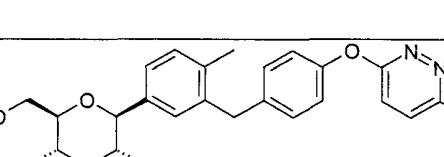
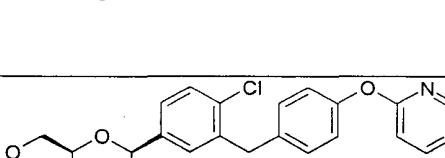
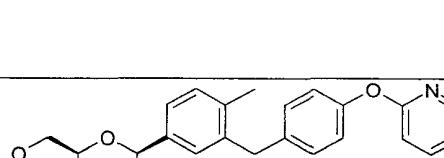
El compuesto se obtiene a partir de 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)benceno y 3-yodo-6-metoxi-piridazina.

5

Los siguientes compuestos también se preparan de forma análoga a los ejemplos mencionados anteriormente y otros métodos conocidos de la bibliografía:

| Ej. | Estructura | Ej. | Estructura |
|-----|------------|-----|------------|
| 9 | | 10 | |
| 11 | | 12 | |
| 13 | | 14 | |
| 15 | | 16 | |
| 17 | | 18 | |
| 19 | | 20 | |

65

| | | | | |
|----|----|---|----|--|
| 5 | 21 |  | 22 |  |
| 10 | | | | |
| 15 | 23 |  | 24 |  |
| 20 | | | | |
| 25 | 25 |  | 26 |  |
| 30 | | | | |
| 35 | 27 |  | 28 |  |
| 40 | | | | |
| 45 | 29 |  | 30 |  |
| 50 | | | | |
| 55 | 31 |  | 32 |  |
| 60 | | | | |
| 65 | 33 |  | 34 |  |

ES 2 338 041 T3

A continuación se describen algunos ejemplos de formulaciones en los cuales la expresión "sustancia activa" indica uno o más compuestos según la invención, incluyendo sus sales. En el caso de una de las combinaciones con una o más sustancias activas como se describió previamente, la expresión "sustancia activa" también incluye las otras sustancias activas.

5

Ejemplo A

Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

10

Composición:

1 comprimido contiene:

15

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

25

Método de preparación:

30

La sustancia activa, la lactosa y el almidón se mezclan juntos y se humedecen uniformemente con una disolución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de haber tamizado la composición húmeda (tamaño de malla 2,0 mm) y de haber secado en un secador de tipo cremallera a 50°C, se tamiza de nuevo (tamaño de malla 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla terminada se comprime formando comprimidos.

35

Peso del comprimido: 220 mg

40

Diámetro: 10 mm, biplano, con facetas en ambos lados y una incisión en un lado.

45

Ejemplo B

Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

50

Composición:

1 comprimido contiene:

55

| | |
|------------------------------|----------|
| sustancia activa | 150,0 mg |
| lactosa en polvo | 89,0 mg |
| almidón de maíz | 40,0 mg |
| sílice coloidal | 10,0 mg |
| polivinilpirrolidona | 10,0 mg |
| estearato de magnesio | 1,0 mg |
| | 300,0 mg |

60

65

Preparación:

La sustancia activa mezclada con la lactosa, el almidón de maíz y el sílice se humedece con una disolución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se hace pasar a través de tamiz con tamaño de malla de 1,5 mm. Los gránulos, secados a 45°C, se hacen pasar a través del mismo tamiz de nuevo y se mezclan con la cantidad especificada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se comprimen comprimidos.

10 **Peso del comprimido:** 300 mg
troquel: 10 mm, plano

15 Ejemplo C

Cápsulas de gelatina dura que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

20 1 cápsula contiene:

| | |
|--|-----------------|
| sustancia activa | 150,0 mg |
| almidón de maíz (secado) aprox. | 180,0 mg |
| lactosa (en polvo) aprox. | 87,0 mg |
| estearato de magnesio | 3,0 mg |
| aprox. | 420,0 mg |

Preparación:

35 La sustancia activa se mezcla con los excipientes, se hace pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,75 mm y se mezcla de forma homogénea utilizando un aparato adecuado. La mezcla terminada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

40 **Relleno de la cápsula:** aprox. 320 mg

Valvas de la cápsula : cápsula de gelatina dura de tamaño 1.

45 Ejemplo D

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

50 1 supositorio contiene:

| | |
|--|-------------------|
| sustancia activa | 150,0 mg |
| polietilenglicol 1500 | 550,0 mg |
| polietilenglicol 6000 | 460,0 mg |
| monoestearato de polioxietilensorbitano | 840,0 mg |
| | 2.000,0 mg |

Preparación:

65 Después de que se ha derretido la masa de supositorio, se distribuye la sustancia activa de forma homogénea en ella y la masa fundida se vierte en moldes enfriados.

ES 2 338 041 T3

Ejemplo E

Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

5 Composición:

| | |
|---|-------------|
| sustancia activa | 10,0 mg |
| ácido clorhídrico | 0,01 N c.s. |
| agua doblemente destilada hasta | 2,0 mL |

10 Preparación:

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

20 Ejemplo F

Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

25 Composición:

| | |
|---|-------------|
| sustancia activa | 50,0 mg |
| ácido clorhídrico | 0,01 N c.s. |
| agua doblemente destilada hasta | 10,0 mL |

30 Preparación:

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

40

45

50

55

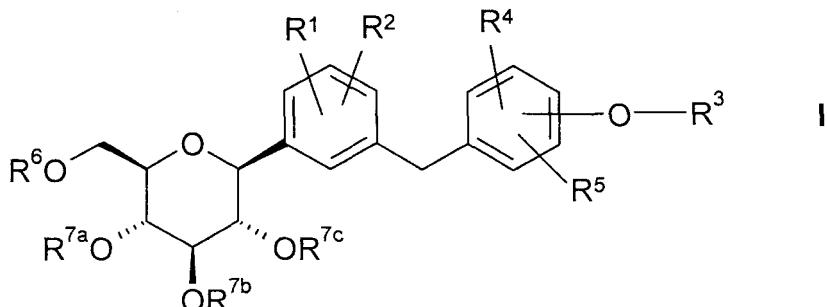
60

65

REIVINDICACIONES

1. Derivados de (heteroariloxi-bencil)-benceno sustituidos con glucopiranosilo de fórmula general I

5



10

15

20

en la que

25 R^1 indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo yodo, alquilo C_{1-4} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , (alquenil C_{2-4})-(alcoxi C_{1-4}), (alquinil C_{2-4})-(alcoxi C_{1-4}), metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etoxi sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-3} , alcoxi C_{2-4} sustituido con un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-3} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}), cicloalquilonoxi C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-(alcoxi C_{1-3}), cicloalquenilonoxi C_{5-7} , hidroxi, amino, nitró o ciano, en los que en los grupos cicloalquilo C_{5-6} un grupo metileno puede estar sustituido por O;

30 R^2 indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o nitró, en los que el grupo alquilo o alcoxi puede estar mono- o polisustituido con flúor, y

35 R^3 indica un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o

40 un grupo heteroarilo bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y en donde el anillo del grupo heteroarilo bicíclico unidos al oxígeno de éter del grupo $-O-R^3$ es heteroaromático; y

45 en donde dichos grupos heteroarilo pueden poseer 1 ó 2 grupos carbonilo como parte del sistema de anillo aromático mono- o bicíclico; y

en donde un átomo de N de dichos grupos heteroarilo puede estar oxidado para formar el correspondiente N-óxido; y

50 en donde uno o más grupos metino en dichos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente L1; y

en donde uno o más grupos imino en dichos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente R^N ; y

55 R^4 , R^5 , independientemente unos de otros, indican hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitró, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , o un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

60 L1, independientemente unos de otros, se seleccionan de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-3} , difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C_{1-3} , difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, (alquil C_{1-3})-amino y di (alquil C_{1-3})-amino; y

65 R^N , independientemente unos de otros, se seleccionan de alquilo C_{1-3} ; y

70 R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , independientemente uno de otro, tienen un significado seleccionado de hidrógeno, (alquil C_{1-18}) carbonilo, (alquil C_{1-18})oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C_{1-3})-carbonilo, en los que los grupos arilo pueden estar mono- o disustituidos, independientemente unos de otros, con grupos L1 iguales o diferentes;

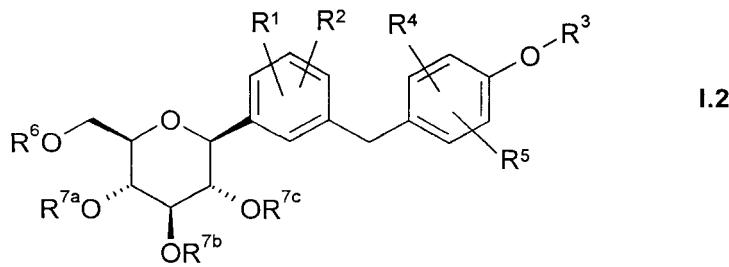
75 en los que los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos son grupos fenilo o naftilo que pueden estar sustituidos como se define; y

en los que, a menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo mencionados anteriormente pueden tener cadena lineal o ramificada,

5 sus tautómeros, sus estereoisómeros, las mezclas de los mismos y sus sales.

2. Derivados de (heteroariloxi-bencil)-benceno sustituidos con glucopiranosilo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** por la fórmula general I.2

10



15

20

en donde los grupos R¹ a R⁶ y R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} se definen como en la reivindicación 1.

25

30

3. Derivados de (heteroariloxibencil)benceno sustituidos con glucopiranosilo según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque el grupo R³ es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde la expresión grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros indica un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo o tetrazolilo, o

un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en los que uno o dos grupos metino están sustituidos, en cada caso, por un átomo de nitrógeno,

en donde el grupo heteroarilo puede poseer 1 ó 2 grupos carbonilo como parte del sistema de anillo heteroaromático; y

35

en donde un átomo de N del grupo heteroarilo puede estar oxidado para formar el correspondiente N-óxido; y

en donde uno o más grupos metino del grupo heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente unos de otros con un sustituyente L1; y

40

en donde uno o más grupos imino del grupo heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente unos de otros con un sustituyente R^N;

en los que L1 y R^N son como se definió en la reivindicación 1.

45

4. Derivados de (heteroariloxi-bencil)-benceno sustituidos con glucopiranosilo según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque el grupo R¹ indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquiloxi C₃₋₇ o (cicloalquil C₃₋₇)-(alcoxi C₁₋₃), en los que los grupos cicloalquil C₅₋₆, un grupo metileno puede estar sustituido por O.

50

5. Derivados de (heteroariloxi-bencil)-benceno sustituidos con glucopiranosilo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque el grupo R² indica hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi y metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

55

6. Derivados de (heteroariloxi-bencil)-benceno sustituidos con glucopiranosilo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que se **caracterizan** porque los grupos R⁴ y/o R⁵, independientemente unos de otros, representan hidrógeno o flúor.

60

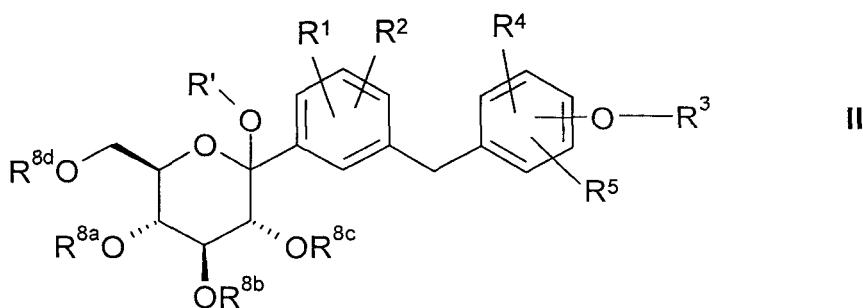
7. Derivados de (heteroariloxi-bencil)-benceno sustituidos con glucopiranosilo según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** porque el grupo R⁶ indica hidrógeno, (alquil C₁₋₈)oxicarbonilo, (alquil C₁₋₈)carbonilo o benzoílo, preferiblemente hidrógeno.

65

8. Derivados de (heteroariloxi-bencil)-benceno sustituidos con glucopiranosilo según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque los grupos R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} representan hidrógeno.

9. Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10. Composición farmacéutica, que contiene un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 9, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.
- 5 11. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 9, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos que pueden verse influidos por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT.
- 10 12. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 9, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de trastornos metabólicos.
- 15 13. Uso según la reivindicación 12, **caracterizado** porque el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes, acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferente origen, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hipuricemia.
- 20 14. Uso de al menos un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 9, para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2.
- 25 15. Uso de al menos un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 9, para preparar una composición farmacéutica para prevenir la degeneración de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de células beta pancreáticas.
- 30 16. Uso de al menos un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 9, para preparar diuréticos y/o antihipertensivos.
- 35 17. Proceso para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 10, **caracterizado** porque un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 9, se incorpora en uno o más vehículos y/o diluyentes inertes mediante un método no químico.
- 40 18. Proceso para preparar un compuesto de fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque un compuesto de fórmula general II



55 en la que

- R' indica H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, en los que los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;
- 60 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, independientemente uno de otro, tienen uno de los significados indicados para los grupos R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, indican un grupo bencilo, o un grupo R^aR^bR^cSi, o un grupo cetal o acetal, en los que, en cada caso, dos grupos adyacentes R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} pueden formar un grupo cetal o acetal cíclico, o un puente 1,2-di(alcoxi C₁₋₃)-1,2-di(alquil C₁₋₃)etileno, en el que el puente etileno mencionado anteriormente forma, junto con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo piranosa, un anillo dioxano sustituido, y en los que los grupos alquilo, arilo y/o bencilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno o alcoxi C₁₋₃, y en los que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C₁₋₃)amino; y

ES 2 338 041 T3

R^a, R^b, R^c , independientemente unos de otros, indican alquilo C_{1-4} , arilo o aril-(alquilo C_{1-3}), en los que los grupos arilo o alquilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

en los que los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos son grupos fenilo o naftilo, 5 preferiblemente grupos fenilo;

y R^1 a R^5 , y $R^6, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}$ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 8,

se hace reaccionar con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis o Brønsted, en los que cualquier 10 grupo protector presente se escinde simultánea o posteriormente;

si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera, en la que R^6 indica un átomo de hidrógeno, se convierte mediante acilación en un correspondiente compuesto de acilo de fórmula general I, y/o

15 si es necesario, cualquier grupo protector utilizado en las reacciones descritas anteriormente se escinde y/o

si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se separa en sus estereoisómeros y/o

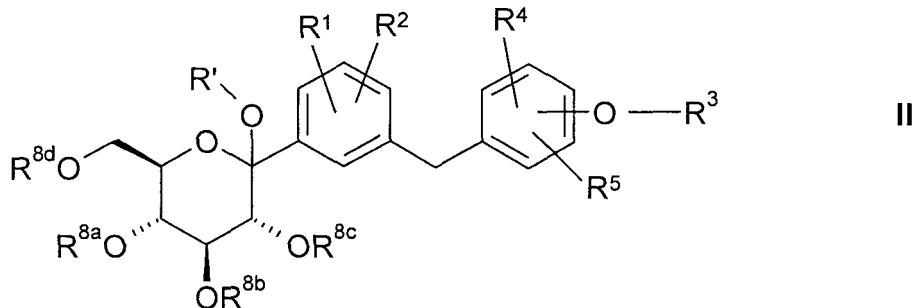
20 si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se convierte en sus sales, en particular, para un uso farmacéutico, en sus sales fisiológicamente aceptables.

19. Proceso según la reivindicación 18, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula general II se obtiene mediante el proceso descrito en la reivindicación 20 ó 21.

25

20. Proceso para preparar compuestos de fórmula general II

30



en la que

50 R' indica H, alquilo C_{1-4} , (alquil C_{1-18})carbonilo, (alquil C_{1-18})oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C_{1-3})-carbonilo, en los que los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

55 $R^a, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}$, independientemente uno de otro, tienen uno de los significados indicados para los grupos $R^6, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}$, indican un grupo bencilo, o un grupo $R^aR^bR^cSi$, o un grupo cetal o acetal, en los que, en cada caso, dos grupos adyacentes $R^a, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}$ pueden formar un grupo cetal o acetal cíclico, o un puente 1,2-di(alcoxi C_{1-3})-1,2-di(alquil C_{1-3})etileno, en el que el puente etileno mencionado anteriormente forma, junto con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo piranosa, un anillo dioxano sustituido, y en los que los grupos alquilo, arilo y/o bencilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno o alcoxi C_{1-3} , y en los que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C_{1-3})amino; y

60 R^a, R^b, R^c , independientemente unos de otros, indican alquilo C_{1-4} , arilo o aril-(alquilo C_{1-3}), en los que los grupos arilo o alquilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

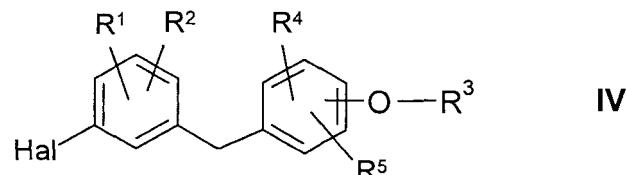
65 en los que los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos son grupos fenilo o naftilo, preferiblemente grupos fenilo;

y R^1 a R^5 , y $R^6, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}$ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 8,

ES 2 338 041 T3

en el que un compuesto organometálico (V), que puede obtenerse mediante intercambio de halógeno-metal o insertando un metal en el enlace carbono-halógeno de un compuesto de halógeno-bencilbenceno de fórmula general IV

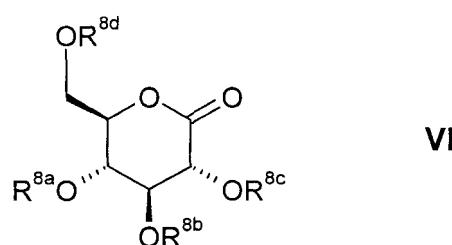
5



15

en la que Hal indica Cl, Br e I, y R¹ a R⁵ son como se definieron anteriormente, y opcionalmente después de una transmetalación, se añade a una gluconolactona de fórmula general VI

20



30

35 en donde R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} son como se han definido anteriormente,

y

40 45 después el aducto resultante se hace reaccionar con agua o un alcohol R'-OH, en el que R' indica alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, en presencia de un ácido y, opcionalmente, el producto obtenido en la reacción con agua, en el que R' indica H, se convierte en una posterior reacción con un agente acilante en el producto de fórmula II, en la que R' indica (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo o aril-(alquil C₁₋₃)carbonilo, que puede estar sustituido como se especifica.

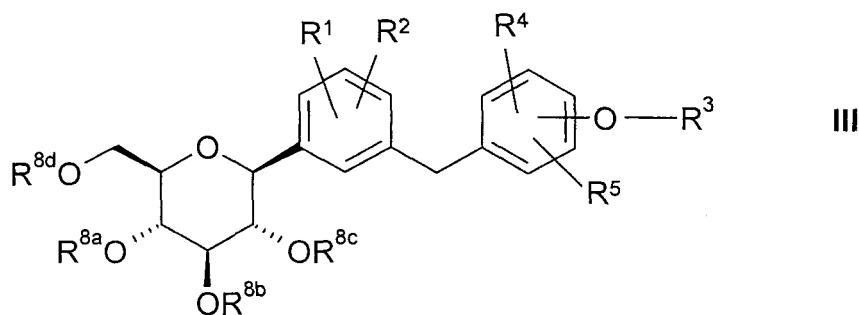
45

21. Proceso según la reivindicación 20, **caracterizado** porque el compuesto organometálico (V) es un compuesto de litio o magnesio.

50

22. Proceso para preparar los compuestos de fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 8, en la que R⁶, R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} representan hidrógeno, que se **caracteriza** porque se hidroliza un compuesto de fórmula general III

55



65

en la que

5 R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , independientemente uno de otro, tienen uno de los significados indicados para los grupos R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , pero al menos uno de los grupos R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} no indica hidrógeno, o indica un grupo bencilo, o un grupo $R^aR^bR^cSi$, o un grupo cetal o acetal, en los que, en cada caso, dos grupos adyacentes R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} pueden formar un grupo cetal o acetal cíclico, o un puente 1,2-di(alcoxi C_{1-3})-1,2-di(alquil C_{1-3}) etileno, en el que el puente etileno mencionado anteriormente forma un anillo dioxano sustituido junto con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo de piranosa, y en los que los grupos alquilo, arilo y/o bencilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno o alcoxi C_{1-3} , y en los que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C_{1-3})amino; y

10 10 R^a , R^b , R^c , independientemente unos de otros, representan alquilo C_{1-4} , arilo o aril-(alquilo C_{1-3}), en los que los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

15 15 en los que los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos son grupos fenilo o naftilo, preferiblemente grupos fenilo;

20 20 y R^1 a R^5 , y R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 8,

25 y

25 si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera, en la que R^6 indica un átomo de hidrógeno, se convierte mediante acilación en un correspondiente compuesto de acilo de fórmula general I, y/o

30 30 si es necesario, cualquier grupo protector utilizado en las reacciones descritas anteriormente se escinde y/o

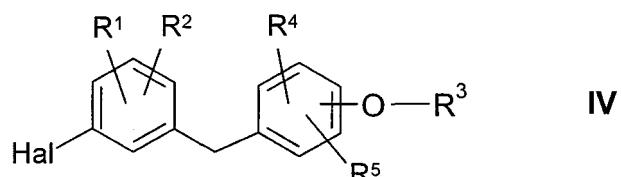
35 si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se separa en sus estereoisómeros y/o

35 si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se convierte en sus sales, en particular,

35 para un uso farmacéutico, en sus sales fisiológicamente aceptables.

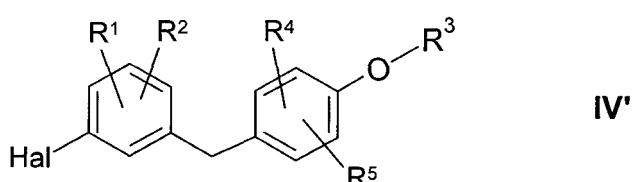
23. Proceso según la reivindicación 22, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula III se obtiene mediante un proceso descrito en la reivindicación 18 ó 19.

35 24. Compuesto de fórmula general IV



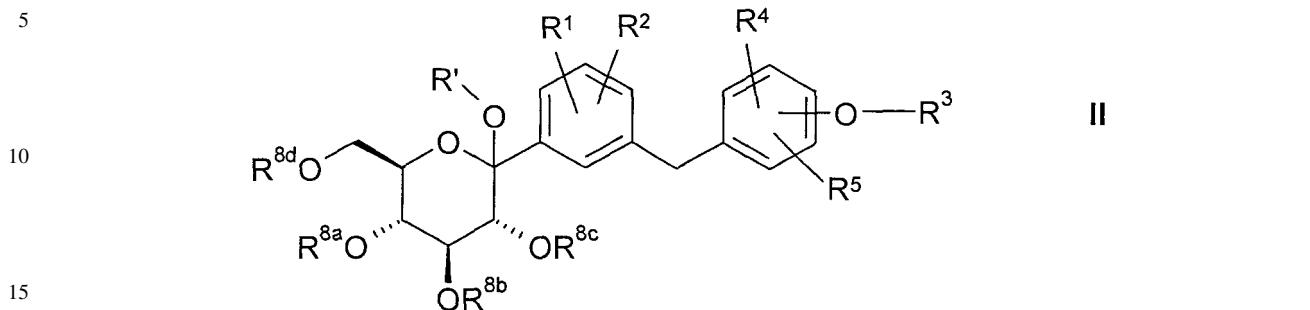
50 50 en la que Hal indica cloro, bromo o yodo, y los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se definen según una o más de las reivindicaciones 1 a 6.

55 25. Compuesto de fórmula IV según la reivindicación 24, **caracterizado** por la fórmula



65 65 en la que Hal indica cloro, bromo o yodo, y los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se definen según una o más de las reivindicaciones 1 a 6.

26. Compuesto de fórmula general II



20 en la que

R' indica H, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilo, en los que los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

25 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, independientemente uno de otro, tienen uno de los significados indicados para los grupos R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, o indican un grupo bencilo, o un grupo R^aR^bR^cSi, o un grupo cetal o acetal, en los que, en cada caso, dos grupos adyacentes R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} pueden formar un grupo cetal o acetal cíclico, o un puente 1,2-di(alcoxi C₁₋₃)-1,2-di(alquil C₁₋₃)etileno, en el que el puente etileno mencionado anteriormente forma, junto con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo piranosa, un anillo dioxano sustituido, y en los que los grupos alquilo, arilo y/o bencilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno o alcoxi C₁₋₃, y en los que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C₁₋₃)amino; y

30 35 R^a, R^b, R^c, independientemente unos de otros, indican alquilo C₁₋₄, arilo o aril-(alquilo C₁₋₃), en los que los grupos arilo o alquilo pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno;

en los que los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos son grupos fenilo o naftilo, preferiblemente grupos fenilo;

40 y R¹ a R⁵ se definen según una o más de las reivindicaciones 1 a 6.

45

50

55

60

65