



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 047**

51 Int. Cl.:
C07H 7/04 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05755962 .7**
86 Fecha de presentación : **30.06.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1765842**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo, medicamentos que contienen estos compuestos, su empleo y procedimientos para su obtención.**

30 Prioridad: **06.07.2004 DE 10 2004 032 823**
11.11.2004 DE 10 2004 054 603

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH**
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim, DE

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

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

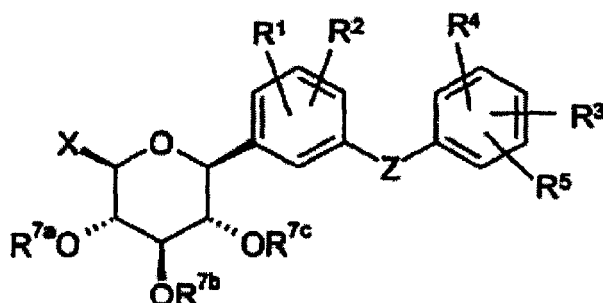
ES 2 299 047 T3

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

DESCRIPCIÓN

Fenilos sustituidos con D-xilopiranosilo, medicamentos que contienen estos compuestos, su empleo y procedimientos para su obtención.

Objeto de la presente invención son los fenilos sustituidos con D-xilopiranosilo de fórmula general I



en donde los radicales R¹ a R⁵, X, Z así como R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} se definen a continuación, incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales. Otro objeto de esta invención se refiere a los medicamentos que contienen un compuesto según la invención de fórmula I, así como el empleo de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del metabolismo. Además, son objeto de la invención los procedimientos para la elaboración de un medicamento así como un compuesto según la invención.

En la literatura se proponen compuestos que poseen una acción inhibitoria sobre los cotransportadores de la glucosa dependientes del sodio, SGLT, para el tratamiento de enfermedades, en particular de la diabetes.

A partir de las publicaciones de las patentes internacionales WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 04/13118, WO 04/80990, 04/52902, WO 04/52903 y WO 05/12326, se dan a conocer compuestos aromáticos sustituidos con glucopiranosilo, así como su obtención y su posible actividad como inhibidores del SGLT2.

Finalidad de la invención

La presente invención tiene como base, presentar nuevos fenilos sustituidos con piranosilo, en particular aquellos que poseen actividad respecto a los cotransportadores de glucosa dependientes del sodio, SGLT, en particular los SGLT2. Una de las finalidades de la presente invención consiste en la presentación de fenilos sustituidos con piranosilo, los cuales *in vitro* y/o *in vivo*, poseen en comparación con compuestos ya conocidos, estructuralmente similares, una mayor acción inhibitoria con respecto al cotransportador de glucosa dependiente del sodio, SGLT2, y/o presentan mejores propiedades farmacológicas o fármaco-cinéticas.

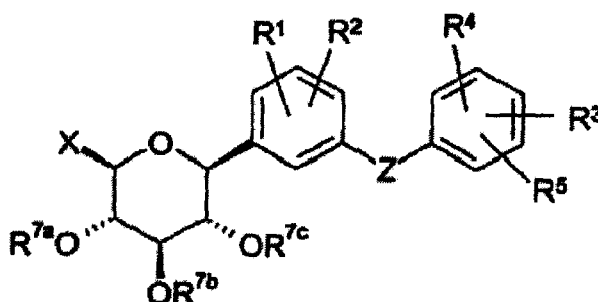
Además, constituye una finalidad de la presente invención, la preparación de nuevos medicamentos apropiados para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades del metabolismo, en particular de la diabetes.

Igualmente, una finalidad de esta invención es la puesta a punto de un procedimiento para la obtención de compuestos según la invención.

Otros objetos de la presente invención resultan evidentes al experto, a la vista de las versiones anteriores y siguientes.

Objeto de la invención

Un primer objeto de la presente invención son los fenilos sustituidos con D-xilopiranosilo, de fórmula general I



ES 2 299 047 T3

en la cual

R₁ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)piperazin-1-ilcarbonilo, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquioxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquioxilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenioxilo de 5 a 7 átomos de carbono, ariloxilo, alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfanilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfino de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfino de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, hidroxilo, ciano o nitro,

en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o completamente fluorados o pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcóxido de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

en donde en los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos grupos metileno, independientemente entre sí, pueden estar substituidos con O, S, CO, SO ó SO₂, y

en donde en los radicales N-heterocicloalquilo un grupo metileno puede estar substituido con CO ó SO₂, y

R₂ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro, en donde los radicales alquilo pueden estar substituidos una o más veces con flúor, o

en el caso de que R¹ y R² están unidos a dos átomos de C vecinos entre sí del anillo de fenilo, R¹ y R² pueden estar unidos entre sí de tal forma que R¹ y R² conjuntamente formen un puente alquilenilo de 3 a 5 átomos de carbono ó un puente alquenileno de 3 a 5 átomos de carbono, el cual parcial o totalmente está fluorado o puede estar substituido una o dos veces con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcóxido de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y pueden estar substituidos en uno o dos grupos metileno independientemente entre sí, con O, S, CO, SO, SO₂ ó NR^N,

R₃ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, alquil-aminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)piperazin-1-ilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo; morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilsulfonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, arilsulfonilamino, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquioxilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenioxilo de 5 a 7 átomos de carbono, ariloxilo, heteroariloxilo, alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfino de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfino de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, amino, hidroxilo, ciano o nitro,

en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o completamente fluorados o pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o distintos substituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcóxido de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

en donde en los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos grupos metileno pueden estar substituidos independientemente entre sí, por O, S, CO, SO ó SO₂, y

en donde en los radicales N-heterocicloalquilo un grupo metileno puede estar substituido con CO ó SO₂, y

R₄ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 3 átomos de carbono o metilo o metoxilo substituido con 1 a 3 átomos de flúor, o

en el caso de que R³ y R⁴ están unidos a dos átomos de C del anillo de fenilo, R³ y R⁴ pueden estar unidos entre sí de tal manera que R³ y R⁴ forman juntamente un puente alquilenilo de 3 a 5 átomos de carbono o alquenileno de 3 a

ES 2 299 047 T3

5 átomos de carbono, los cuales están parcial o totalmente fluorados o pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y en el cual uno o dos grupos metileno independientemente entre sí, pueden estar substituidos con O, S, CO, SO, SO₂ o NR^N,

R⁵ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, o metilo o metoxilo substituido con 1 a 3 átomos de flúor, y

R^N significan independientemente entre sí, H ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

L independientemente entre sí, se escogen del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetilo, trifluormetilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetoxilo, trifluormetoxilo y ciano,

R^{7a}, R^{7b},

R^{7c} independientemente entre sí, tienen un significado escogido del grupo formado por hidrógeno, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)carbonilo, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)carbonilo,

X significa hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, aril, aril-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo, heteroarilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, (arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquil-carbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, N-(alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-aminoalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilcarbonilamino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, aril-sulfonilamino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalqueniloxilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ariloxilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, heteroariloxilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo-de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfonilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-sulfonilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfoniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfoniloxilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-sulfoniloxilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilsulfinilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfonilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilsulfinilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfonilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquilcarbonilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o ciano,

en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden ser parcial o completamente fluorados o pueden ser una o dos veces substituidos con los mismos o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, ciano, hidroxilo, mercapto, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y

en donde en los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos grupos metileno independientemente entre sí, pueden substituirse con O, S, CO, SO ó SO₂, y

en donde en los radicales N-heterocicloalquilo puede substituirse un grupo metileno con CO ó SO₂, y

en donde X no puede tener el significado de hidroximetilo,

Z es oxígeno, metileno, dimetilmetileno, difluormetileno o carbonilo;

en donde entre los grupos arilo indicados en la definición de los radicales antes citados, deben entenderse los grupos fenilo o naftilo, los cuales independientemente entre sí, pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L; y

en el caso de los grupos heteroarilo citados en la definición de los radicales indicados anteriormente, debe entenderse un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o iso-quinolinilo,

o bien un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo o imidazolilo, en el cual se han substituido uno o dos grupos metino por átomos de nitrógeno.

ES 2 299 047 T3

o debe entenderse un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en el cual están substituidos de uno a tres grupos metino por átomos de nitrógeno,

en donde los grupos heteroarilo antes citados, independientemente entre sí, pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L;

en donde entre los radicales N-heterocicloalquilo citados indicados en la definición de los radicales antes citados hay que entender un anillo carbocíclico saturado, el cual presenta un grupo imino en el anillo el cual puede presentar otro grupo imino eventualmente substituido, o un átomo de O ó de S en el anillo, y

en donde, mientras no se diga otra cosa, los grupos alquilo antes citados pueden ser de cadena lineal o ramificada, sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles.

Los compuestos de fórmula general I según la invención, y sus sales fisiológicamente compatibles, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular una acción inhibitoria sobre el cotransportador de glucosa dependiente del sodio, SGLT, en particular el SGLT2. Además, los compuestos según la invención pueden presentar una acción inhibitoria sobre el cotransportador de glucosa dependiente del sodio, SGLT1. Comparado con una posible acción inhibitoria sobre el SGLT1, los compuestos según la invención inhiben de preferencia selectivamente el SGLT2.

Son también objeto de la presente invención las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Por ello, constituye igualmente un objeto de la invención el empleo de los compuestos según la invención, incluidas las sales fisiológicamente compatibles, como medicamento.

Otro objeto de esta invención son los medicamentos que contienen por lo menos un compuesto según la invención o una sal según la invención fisiológicamente compatible, eventualmente junto con una o varias sustancias inertes de carga y/o agentes diluyentes.

Igualmente es un objeto de esta invención, el empleo de por lo menos un compuesto según la invención o de una sal fisiológicamente compatible con dicho compuesto, para la preparación de un medicamento, el cual es apropiado para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones de salud, los cuales son influidos por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente del sodio, SGLT, en particular del SGLT2.

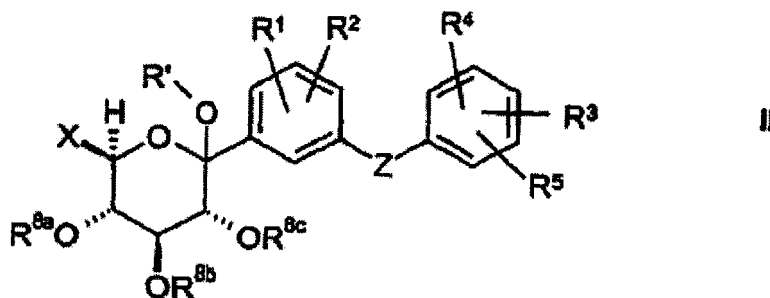
Otro objeto de esta invención es el empleo de por lo menos un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento que es apropiado para el tratamiento de enfermedades del metabolismo.

Otro objeto de esta invención es el empleo de por lo menos un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la inhibición del cotransportador de la glucosa dependiente del sodio, SGLT, en particular el SGLT2.

Además, un procedimiento para la preparación de un medicamento según la invención objeto de esta invención, se caracteriza porque mediante un camino no químico se incorpora un compuesto según la invención a una o varias sustancias inertes de carga, y/o agentes de dilución.

Objeto de la presente invención es también un procedimiento para la obtención de compuestos según la invención de fórmula general I, caracterizado porque,

- a) para la obtención de compuestos de fórmula general I, como se ha definido anteriormente y a continuación, un compuesto de fórmula general II



en la cual

R^1 significa H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)carbonilo, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)oxicarbonilo, arilcarbonilo o aril-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-carbonilo, en donde los grupos alquilo o arilo pueden estar substituidos una o más veces con halógeno;

R^{8a} , R^{8b} ,

R^{8c} independientemente entre sí, tienen los significados indicados antes y a continuación, para los radicales R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , un grupo bencilo o un grupo $R^aR^bR^cSi$ ó un grupo cetal o acetal, en particular un grupo alquiliden- o arilalquiliden-cetal o -acetal, en donde dos radicales vecinos R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} pueden formar cada vez un grupo cíclico cetal o acetal o un puente 1,2-di(alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono)-1,2-di(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-etileno, en donde el puente etileno citado juntamente con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono pertenecientes al anillo piranosa forman un anillo de dioxano substituido, en particular un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono)-1,4-dioxano, y en donde los grupos alquilo, arilo y/o bencilo pueden estar substituidos una o varias veces con halógeno o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y los grupos bencilo pueden estar substituidos también con un grupo di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)amino; y

R^a , R^b , R^c , independientemente entre sí, significan alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo o arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde los grupos arilo o alquilo pueden estar substituidos una o varias veces con halógeno;

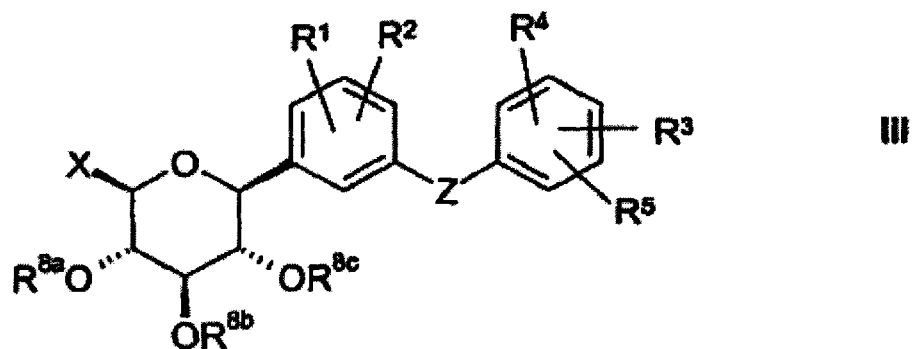
en donde, entre los radicales precedentemente citados en la definición, deben comprenderse los citados grupos arilo, grupos fenilo o naftilo, de preferencia, los grupos fenilo;

y en los radicales X y R^1 a R^5 y el puente Z, están definidos como anteriormente y a continuación;

se hace reaccionar con un agente reductor en presencia de un ácido, en donde los grupos de protección eventualmente existentes se escinden simultáneamente o posteriormente; o

b) para la obtención de compuestos de fórmula general I, en la cual R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} significan hidrógeno,

en un compuesto de fórmula general III



en la cual X, Z, R^{8a} , R^{8b} y R^{8c} así como R^1 a R^5 , se definen como antes y a continuación, en donde por lo menos uno de los radicales R^{8a} , R^{8b} y R^{8c} no significan hidrógeno,

los radicales R^{8a} , R^{8b} ó respectivamente R^{8c} que no significan hidrógeno, se eliminan, en particular se hidrolizan; y

según sea necesario, en las reacciones descritas precedentemente según el procedimiento a) ó b), se escinden de nuevo los radicales de protección y/o

si se desea, el compuesto de fórmula general I así obtenido, se derivatiza selectivamente a un grupo hidroxilo o éste se substituye y/o, si se desea, el compuesto de fórmula general I así obtenido se separa en sus estereoisómeros y/o

si se desea, el compuesto de fórmula general I así obtenido, se convierte en sus sales fisiológicamente compatibles, en particular para su empleo farmacéutico.

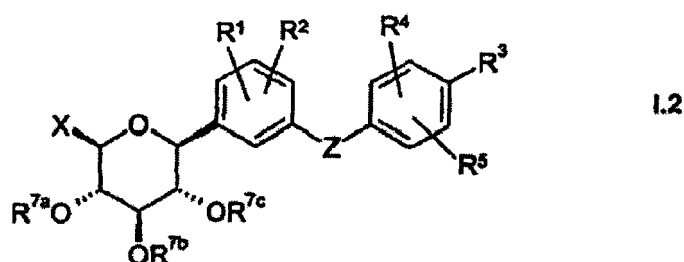
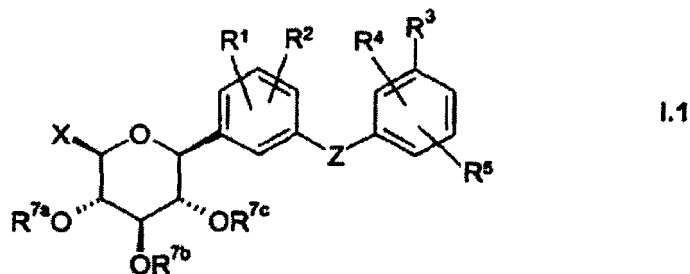
65 Descripción detallada de la invención

En tanto no se diga otra cosa, los grupos, radicales y substituyentes en particular R^1 a R^5 , X, Z, L, R^N , R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} poseen los significados mencionados anteriormente y a continuación.

ES 2 299 047 T3

Si en un compuesto se encuentran radicales, sustituyentes o grupos varias veces, estos pueden tener significados iguales o diferentes.

El radical R³ está de preferencia en la posición meta o para respecto al puente Z, de manera que se prefieren los compuestos según las fórmulas siguientes I.1 y I.2, en particular la fórmula I.2:



La denominación arilo empleada anteriormente y a continuación, que se encuentra por ejemplo, en los grupos X, R¹ y R³, significa de preferencia, fenilo. Según la definición general y en tanto no se indique otra cosa, el grupo arilo, en particular el grupo fenilo, puede estar sustituido una o dos veces, con iguales o diferentes radicales L.

La denominación heteroarilo, que se encuentra por ejemplo en los grupos X, R¹ y R³, empleada anteriormente y a continuación, significa de preferencia, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo. Según la definición general y en tanto no se indique otra cosa, el grupo heteroarilo puede estar sustituido una o dos veces con iguales o diferentes radicales L.

De preferencia, R¹ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono) aminocarbonilo, alcocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalqueniloxilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfonilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfonilo de 5 a 7 átomos de carbono, hidroxilo y ciano,

en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o totalmente fluorados o pueden estar sustituidos una o dos veces con iguales o diferentes sustituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

en donde en los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo, uno o dos grupos metileno independientemente entre sí, pueden estar sustituidos por O, S, CO, SO ó SO₂, y

en donde en los radicales N-heterocicloalquilo, un grupo metileno puede estar sustituido por CO ó SO₂.

En el caso de que el grupo R¹ signifique un radical cicloalquilo ó cicloalquenilo, en el cual uno o dos grupos metileno independientemente entre sí, están sustituidos por O, S, CO, SO ó SO₂, entonces los significados preferidos del radical R¹ se escogen del grupo formado por tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranonilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirranonilo, dioxanilo y trioxanilo.

En el caso de que el grupo R¹ signifique un radical N-heterocicloalquilo, en el cual un grupo metileno está sustituido por CO ó SO₂, entonces los significados preferidos del radical R¹ se escogen del grupo formado por pirrolidinona, piperidinona, piperazinona y morfolinona.

ES 2 299 047 T3

Con particular preferencia, R¹ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquiloxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono o ciano, en donde en los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo una o dos unidades metileno independientemente entre sí, están substituidas con O ó CO, y los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar, parcial o totalmente, fluorados.

Ejemplos de radicales R¹ muy particularmente preferidos son el hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, etinilo, metoxilo, ciclopentiloxilo y ciano, en particular, cloro y metilo.

El radical R³ significa de preferencia flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilmetilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono) aminocarbonilo, alcocicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalqueniloxilo de 5 a 7 átomos de carbono, ariloxilo, heteroariloxilo, alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfonilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfonilo de 5 a 7 átomos de carbono, hidroxilo y ciano,

en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o totalmente fluorados o pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

en donde en los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo, uno o dos grupos metileno, independientemente entre sí, pueden estar substituidos por O, S, CO, SO ó SO₂, y

en donde en los radicales N-heterocicloalquilo puede estar substituido un grupo metileno por CO ó SO₂,

en donde las denominaciones arilo y heteroarilo están definidas como anteriormente, y los grupos arilo y heteroarilo, independientemente entre sí, pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L.

En el caso de que el grupo R³ signifique un radical cicloalquilo o cicloalquenilo, en el cual están substituidos uno o dos grupos metileno, independientemente entre sí, con O, S, CO, SO ó SO₂, entonces los significados preferidos del grupo R³ se escogen del grupo compuesto por tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranonilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirranonilo, dioxanilo y trioxanilo.

En caso de que el grupo R³ signifique un radical N-heterocicloalquilo, en el cual un grupo metileno está substituido con CO ó SO₂, entonces los significados preferidos del radical R³ se escogen entre el grupo formado por pirrolidinona, piperidinona, piperazinona y morfolinona.

R³ particularmente preferidos son alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono e hidroxilo, en donde en los grupos cicloalquilo, una o dos unidades de metileno, independientemente entre sí, están substituidas por O ó CO y los radicales alquilo pueden estar parcial o completamente fluorados.

Radicales R³ muy particularmente preferidos son metilo, etilo, etinilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, difluorometoxilo, ciclopentiloxilo, tetrahidrofuran-3-ilo xilo e hidroxilo.

Una selección de los representantes muy particularmente preferidos de R³ es metilo, etilo, isopropilo, etinilo, metoxilo, etoxilo, ciclopentiloxilo e hidroxilo.

Según una versión preferida de la presente invención, R³ significa alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, en particular etinilo.

El grupo X significa de preferencia hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquilquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo, arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo, heteroarilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, alcocicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, N-(alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilcarbonilamino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalqueniloxilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ariloxilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, heteroariloxilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

ES 2 299 047 T3

alquilcarbonilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono ó alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

5 en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o totalmente fluorados o pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, ciano, hidroxilo, mercapto, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

10 en donde en los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo antes citados, pueden estar substituidos independientemente entre sí, uno o dos grupos metileno por O, S, CO, SO ó SO₂, y

15 en donde en los radicales N-heterocicloalquilo, un grupo metileno puede estar substituido por CO ó SO₂, y

en donde el concepto arilo y heteroarilo están definidos como anteriormente, y los grupos arilo y heteroarilo independientemente entre sí pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L, y

20 en donde X tiene excluido el significado de hidroximetilo.

Según una primera versión X significa de preferencia, hidrógeno, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, pirrolidinil-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, N-(alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilcarbonilamino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono, cicloalqueniloxilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono, ariloxilo-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono, heteroariloxilo-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono y alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 2 a 3 átomos de carbono,

30 en donde los radicales alcoxilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o totalmente fluorados o pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, ciano, hidroxilo, mercapto, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y en donde los radicales metilo pueden estar parcial o totalmente fluorados o pueden estar substituidos una vez con cloro, y en donde los radicales alquilo con 2 o más átomos de carbono pueden estar parcial o totalmente fluorados o pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o distintos substituyentes escogidos entre cloro, ciano, hidroxilo, mercapto y alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono,

40 en donde, en los radicales anteriormente citados cicloalquilo y cicloalquenilo, uno o dos grupos metileno independientemente entre sí, pueden estar substituidos por O, S, CO, SO ó SO₂, y

en donde, en los radicales N-heterocicloalquilo un grupo metileno puede estar substituido por CO ó SO₂, y

45 en donde la denominación arilo y heteroarilo están definidas como anteriormente, y los grupos arilo y heteroarilo independientemente entre sí, pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L.

50 En el caso de que el grupo X signifique un radical cicloalquilo o cicloalquenilo, en el cual uno o dos grupos metileno, independientemente entre sí, están substituidos por O, S, CO, SO ó SO₂, entonces los significados preferidos del grupo X se escogen del grupo compuesto por tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranonilo, tetrahidotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirranonilo, dioxanilo y trioxanilo.

55 En caso de que el grupo X signifique un radical N-heterocicloalquilo, en el cual un grupo metileno está substituido con CO ó SO₂, entonces los significados preferidos del radical X se escogen entre el grupo formado por pirrolidinona, piperidinona, piperazinona y morfolinona.

60 Radicales particularmente preferidos del grupo X son hidrógeno, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) aminocarbonilo, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

en donde los radicales alquilo pueden estar fluorados una o varias veces, o pueden estar substituidos una vez con cloro o ciano, y X cuando significa alquilo de 2 ó más átomos de carbono, puede presentar un substituyente hidroxilo.

65 Radicales X muy particularmente preferidos son hidrógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, fluormetilo, trifluormetilo, clorometilo, cianometilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxietilo, prop-2-enilo, prop-2-inilo, metilcarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, metilaminocarbonilmetilo, metoxicarbonilo y acetilaminometilo.

ES 2 299 047 T3

Una selección de grupos X muy particularmente preferidos es metilo, etilo, fluormetilo, clorometilo, cianometilo y acetilaminometilo, en particular metilo, fluormetilo y cianometilo.

5 Según una segunda versión, X significa de preferencia alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-metilo, cicloalquioxilo de 3 a 7 átomos de carbono-metilo, cicloalqueniloxilo de 5 a 7 átomos de carbono-metilo, ariloxilo-metilo o hetero-
ariloxilo-metilo,

10 en donde los radicales anteriormente citados, alcoxilo, cicloalquilo y cicloalquenilo, pueden estar parcial o completamente fluorados o pueden estar una o dos veces substituidos con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

en donde en los radicales anteriormente citados, cicloalquilo y cicloalquenilo, pueden estar sustituidos uno o dos grupos metileno independientemente entre sí, por O, S, CO, SO ó SO₂, y

15 en donde las denominaciones arilo y heteroarilo, están definidas como anteriormente, y los grupos arilo y heteroarilo independientemente entre sí, pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L.

20 Según esta versión, los significados preferidos del radical X son alquioximetilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquioximetilo de 3 a 7 átomos de carbono y ariloximetilo, en donde con el nombre de arilo hay que entender el grupo fenilo o naftilo, en particular fenilo, el cual puede estar substituido una o dos veces con iguales o diferentes substituyentes L.

25 Significados particularmente preferentes del radical X son el fenoximetilo y metoximetilo, en donde el anillo de fenilo está sin substituir o está mono o disubstituido con iguales o diferentes substituyentes L, en particular metoximetilo.

Según una tercera versión, X significa de preferencia mercaptometilo, alquilsulfanilmetilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilsulfanilmetilo de 1 a 6 átomos de carbono,

30 en donde los radicales alquilo anteriormente citados pueden estar parcial o completamente fluorados o pueden estar una o dos veces substituidos con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

35 Según esta versión los significados preferidos del radical X son el mercaptometilo y el alquilsulfanilmetilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los significados particularmente preferidos del radical X son el mercaptometilo y el metilsulfanilmetilo.

40 Según una cuarta versión, X significa de preferencia clorometilo, bromometilo, yodometilo, alquilsulfoniloximetilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilsulfoniloximetilo o arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-sulfoniloximetilo,

45 en donde los radicales alquilo anteriormente citados pueden estar parcial o completamente fluorados o pueden estar una o dos veces clorados, y en donde los grupos arilo anteriormente citados pueden estar una o dos veces substituidos con iguales o diferentes radicales L, en donde L está escogido de preferencia entre el grupo flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetilo, trifluormetilo y ciano.

50 Los compuestos según esta cuarta versión son apropiados, mediante la acción farmacéutica ya descrita, en particular como productos intermedios en la síntesis de compuestos con SGLT, de preferencia la acción inhibidora del SGLT2, en particular en la síntesis de otros compuestos según la invención.

55 Radicales X particularmente preferidos según esta versión son el bromometilo, yodometilo, alquilsulfoniloximetilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilsulfoniloximetilo o fenilmetilsulfoniloximetilo, en donde los radicales alquilo anteriormente citados pueden estar parcial o completamente fluorados y en donde los grupos fenilo anteriormente citados, pueden estar una o dos veces substituidos con iguales o diferentes radicales L, en donde L se escoge de preferencia entre el grupo flúor, cloro, bromo, y metilo.

Muy particularmente preferido para X es, a este respecto, el significado de bromometilo o yodometilo.

60 En caso de que en los radicales o grupos X, R¹ ó R³ se encuentren anillos cicloalquilo o cicloalquenilo, en los cuales dos grupos metileno están substituidos por O ó S ó por CO, SO ó SO₂, entonces estos grupos metileno no están de preferencia unidos colindantes entre sí. Sin embargo, en caso de que dos grupos metileno estén substituidos por O ó CO, entonces estos pueden estar unidos colindantes entre sí, de manera que se forma un grupo -O-CO- ó -CO-O-. En el caso de que X, R¹ ó R² un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo está substituido por uno o dos grupos metileno según la invención, entonces el grupo correspondiente X, R¹ ó respectivamente R³, significa de preferencia un grupo
65 cicloalquilo o ciclo-alquenilo en el cual un grupo metileno está substituido por O, S, CO, SO o SO₂ ó un grupo etileno por -O-CO- ó -CO-O-.

ES 2 299 047 T3

A continuación se indican significados de otros radicales y sustituyentes, los cuales según la fórmula general I, las fórmulas I.1 y I.2, así como también según las versiones anteriormente descritas, se consideran como preferidos.

Significados preferidos del radical R² son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, trifluormetoxilo, ciano, nitro y metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

Significados particularmente preferidos del radical R² son hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, y metilo, en particular, hidrógeno y metilo.

En el caso de que R¹ y R² estén unidos a dos átomos de carbono vecinos entre sí del anillo fenilo, R¹ y R² pueden estar unidos entre sí de tal forma que R¹ y R² formen juntos de preferencia un puente de 3 a 4 átomos de carbono, en el cual una o dos unidades metileno, independientemente entre sí, pueden estar substituidas por O, NR^N ó CO. De preferencia forman, a este respecto, los radicales R¹ y R² unidos entre sí juntamente con el anillo de fenilo, con el cual estos están unidos, un sistema anular bicíclico escogido entre dihidroindano, dihidroindol, dihidrobenzofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroquinolinona, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroisoquinolinona y tetrahidronaftalina.

Significados preferidos del radical R⁴ son hidrógeno y flúor, en particular hidrógeno.

En el caso de que R³ y R⁴ estén unidos a dos átomos de carbono vecinos contiguos entre sí del anillo de fenilo, R³ y R⁴ pueden estar unidos entre sí de tal forma que R³ y R⁴ juntos formen de preferencia un puente de 3 a 4 átomos de carbono, en el cual una o dos unidades de metileno independientemente entre sí, puedan estar substituidas por O, NR^N ó CO. De preferencia, los radicales R³ y R⁴ unidos entre sí juntamente con el anillo de fenilo, con el cual éstos están unidos, forman un sistema anular bicíclico, escogido entre dihidroindano, dihidroindol, dihidrobenzofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroquinolinona, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroisoquinolinona y tetrahidronaftalina.

Significados preferidos del radical R⁵ son hidrógeno y flúor, en particular hidrógeno.

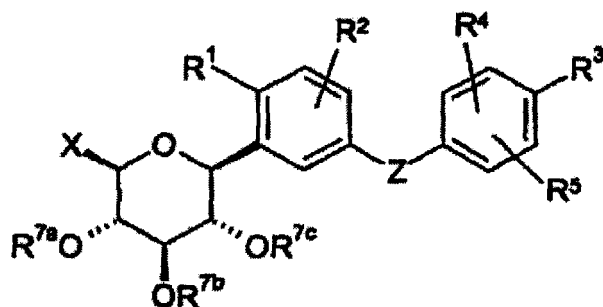
Significados preferidos del radical Z son oxígeno y metileno, en particular, metileno.

Los sustituyentes R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} significan independientemente entre sí, de preferencia hidrógeno, (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)oxicarbonilo, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)carbonilo, benzoilo, en particular hidrógeno ó (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)oxicarbonilo, (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)carbonilo, con particular preferencia, hidrógeno, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilcarbonilo ó etilcarbonilo. Con muy particular preferencia, R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} significan hidrógeno.

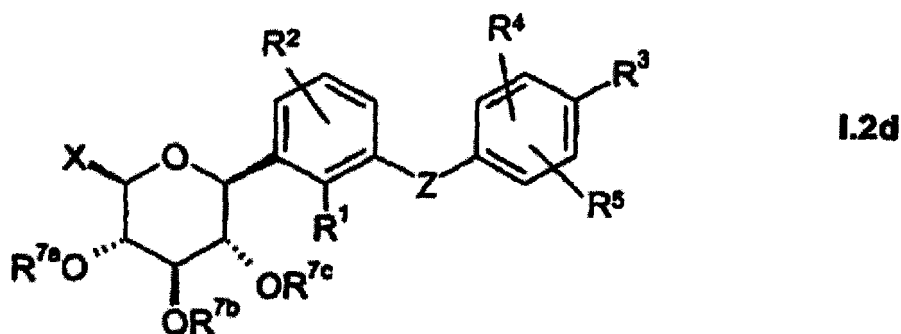
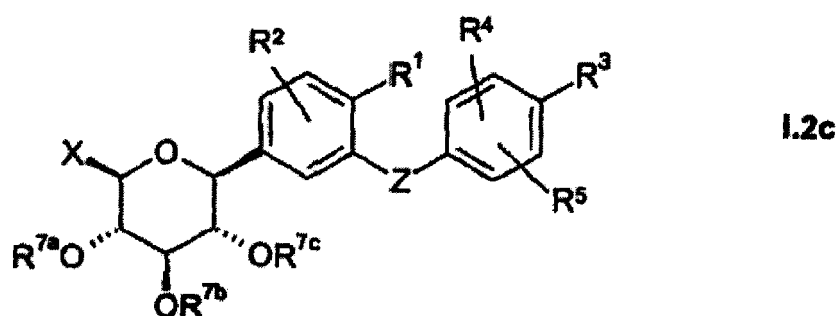
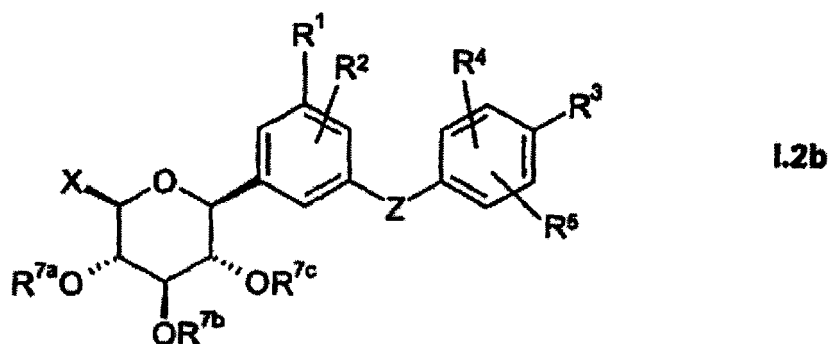
Los compuestos de fórmula I, en los cuales R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} presentan según la invención un significado diferente de hidrógeno, por ejemplo alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, son adecuados de preferencia como productos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula I en la cual R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} significan hidrógeno.

Los sustituyentes L, independientemente entre sí, se escogen de preferencia del grupo formado por flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetilo, trifluormetilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetoxilo, trifluormetoxilo y ciano, con particular preferencia del grupo formado por flúor, cloro, metilo, trifluormetilo, metoxilo y difluormetoxilo.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula general I, se escogen del grupo de fórmulas I.2a a I.2d, en particular de fórmula I.2c:



I.2a



35

40

en los cuales, R¹ a R⁵, X, Z, R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} tienen los significados indicados anteriormente.

45

Muy particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmulas I.2a, I.2b, I.2c y I.2d, en particular de fórmula I.2c, en la cual los radicales R¹ a R⁵, X, Z, R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} tienen los significados indicados anteriormente como preferidos, en particular en los cuales

50

R¹ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquioxilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciclo-alquioxilo de 3 a 7 átomos de carbono o ciano,

55

en donde en los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar substituidas una o dos unidades de metileno independientemente entre sí por O ó CO, y los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar parcial o totalmente fluorados, con particular preferencia, significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, etinilo, metoxilo, ciclopentiloxilo o ciano, en particular cloro, metilo o etinilo, y

60

R³ significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquioxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquioxilo de 3 a 7 átomos de carbono, o hidroxilo en particular alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde en los grupos cicloalquilo una o dos unidades metileno independientemente entre sí, están substituidas por O ó CO y los radicales alquilo pueden estar parcial o totalmente fluorados,

con particular preferencia, significa metilo, etilo, etinilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, difluorometoxilo, ciclopentiloxilo, tetrahydro-furan-3-iloxilo o hidroxilo, en particular etinilo, y

65

X según una primera versión, significa hidrógeno, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono di-(alquilo de 1 a

ES 2 299 047 T3

4 átomos de carbono)amino-carbonilo, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

en donde los radicales alquilo están una o más veces fluorados o pueden estar substituidos una vez con cloro o ciano, y X cuando significa alquilo con 2 ó más átomos de carbono, puede presentar un substituyente hidroxilo; con particular preferencia significa hidrógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, fluormetilo, trifluormetilo, clorometilo, cianometilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxietilo, prop-2-enilo, prop-2-inilo, metilcarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, metilaminocarbonil-metilo, metoxicarbonilo o acetilaminometilo, en particular, metilo, fluormetilo o cianmetilo; o

según una segunda versión, significa alquioximetilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquioximetilo de 3 a 7 átomos de carbono o ariloximetilo, en donde con la denominación arilo se entiende un grupo fenilo o naftilo, en particular fenilo, el cual está substituido una o dos veces con iguales o distintos substituyentes L, con particular preferencia significa fenoximetilo o metoximetilo, o

según una tercera versión, significa mercaptometilo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfanilmetilo, con particular preferencia significa mercaptometilo o metilsulfanilmetilo, o

según una cuarta versión, significa clorometilo, bromometilo, yodometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbonosulfoniloximetilo, arilsulfoniloximetilo o arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-sulfoniloximetilo, en donde los radicales alquilo pueden estar parcial o totalmente fluorados o pueden estar clorados una o dos veces, y en donde los grupos arilo pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L, en donde L se escoge de preferencia del grupo flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetilo, trifluormetilo y ciano, con particular preferencia X significa bromometilo, yodometilo, (alquilsulfoniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono)-metilo, fenilsulfoniloximetilo o fenilmetilsulfoniloximetilo, en donde los radicales alquilo pueden estar parcial o totalmente fluorados y en donde los grupos fenilo pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L, en donde L se elige de preferencia del grupo flúor, cloro, bromo y matilo; y

R² significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, trifluormetoxilo, ciano, nitro o metilo substituido con 1 a 3 átomos de flúor, con particular preferencia significa hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxilo, etoxilo o metilo, en particular hidrógeno o metilo, y

R⁴ significa hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno, y

R⁵ significa hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno, y

Z significa oxígeno o metileno, en particular, metileno, y

R^{7a}, R^{7b}

R^{7c} independientemente entre sí, significan hidrógeno, (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)oxicarbonilo, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)carbonilo o benzoilo, en particular significan hidrógeno o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)oxicarbonilo, (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)carbonilo, con particular preferencia significan hidrógeno, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilcarbonilo o etilcarbonilo, y con muy particular preferencia, hidrógeno, y

L independientemente entre sí, significa flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetilo, trifluormetilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono difluormetoxilo, trifluormetoxilo y ciano,

con inclusión de sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles.

Según una variante de las versiones anteriormente citadas, se prefieren aquellos compuestos en los cuales el grupo fenilo, que lleva los substituyentes R³, presenta por lo menos otro substituyente R⁴ y/o R⁵ distintos de hidrógeno. Según esta variante se prefieren también aquellos compuestos que presentan substituyentes R⁴ con el significado flúor.

El radical fenilo, el cual lleva los substituyentes R³ está fluorado de preferencia como máximo, dos veces.

Con particular preferencia los compuestos de fórmula general I se escogen del grupo:

(a) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-fluor-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol,

(b) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-cloro-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol,

(c) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-acetilamino-β-D-glucopiranos-1-il)benzol,

(d) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-O-fenil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol,

(e) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol,

ES 2 299 047 T3

(f) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-cian-6-desoxi- β -D-glucopiranos-1-il)-benzol,

(g) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-mercapto- β -D-glucopiranos-1-il)benzol,

5 (h) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-metilsulfanil- β -D-glucopiranos-1-il)benzol,

(i) 1-cloro-2-(4-etinil-bencil)-4-(6-cian-6-desoxi- β -D-glucopiranos-1-il)-benzol,

(j) 1-bromo-2-(4-etinil-bencil)-4-(6-cian-6-desoxi- β -D-glucopiranos-1-il)-benzol,

10

(k) 1-metil-2-(4-etinil-bencil)-4-(6-cian-6-desoxi- β -D-glucopiranos-1-il)-benzol,

(l) 1-metoxi-2-(4-etinil-bencil)-4-(6-cian-6-desoxi- β -D-glucopiranos-1-il)-benzol,

15

(m) 1-cloro-2-(4-etinil-bencil)-4-(6-O-metil- β -D-glucopiranos-1-il)-benzol,

(n) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-O-metil- β -D-glucopiranos-1-il)-benzol,

incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus mezclas.

20

A continuación se definen con más exactitud, denominaciones que anteriormente y a continuación se emplean para la descripción de los compuestos según la invención.

25

La denominación halógeno designa un átomo escogido del grupo compuesto por F, Cl, Br y I, en particular F, Cl y Br.

30

La denominación alquilo de 1 a n átomos de carbono, en donde n puede tener un valor de 1 a 18, significa un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o sin ramificar con 1 a n átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son el metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo n-hexilo, iso-hexilo, etc.

35

La denominación alquinilo de 2 a n átomos de carbono, en donde n tiene un valor de 3 a 6 representa un grupo hidrocarburo ramificado o sin ramificar con 2 a n átomos de carbono y un enlace triple $C\equiv C$. Ejemplos de tales grupos comprenden 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, 4-metil-2-pentinilo etc. En tanto no se indique otra cosa los grupos alquinilo sobre el átomo de carbono en la posición 1 están unidos con el radical de la molécula. Por ello las denominaciones como 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, etc. son equivalentes con las denominaciones 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, etc. Esto sirve también para aplicarlo análogamente a los grupos alquenilo de 2 a n átomos de carbono.

40

La denominación alcoxilo de 1 a n átomos de carbono o alquiloxilo de 1 a n átomos de carbono significa un grupo de 1 a n átomos de carbono-O-, en donde alquilo de 1 a n átomos de carbono tiene el mismo significado que anteriormente. Ejemplos de tales grupos son metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo, iso-pentoxilo, neo-pentoxilo, tert-pentoxilo, n-hexoxilo, iso-hexoxilo, etc.

45

La denominación alquilcarbonilo de 1 a n átomos de carbono significa un grupo alquilo de 1 a n átomos de carbono-C(=O)-en donde alquilo de 1 a n átomos de carbono tiene el mismo significado que anteriormente. Ejemplos de tales grupos son metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, iso-pentilcarbonilo, neo-pentilcarbonilo, terc-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, iso-hexilcarbonilo, etc.

50

La denominación cicloalquilo de 3 a n átomos de carbono representa un grupo saturado mono-, bi-, tri- o espirocarbocíclico con 3 a n átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclododecilo, decalina, biciclo[3.2.1.]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc. De preferencia la expresión cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono significa grupos monocíclicos saturados.

55

La denominación cicloalquiloxilo de 3 a n átomos de carbono significa un grupo cicloalquilo de 3 a n átomos de carbono-O- en donde cicloalquilo de 3 a n átomos de carbono tiene el mismo significado que anteriormente. Ejemplos de tales grupos son ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo, etc.

60

La denominación cicloalquenilo de 5 a n átomos de carbono significa un grupo cicloalquilo de 5 a n átomos de carbono, el cual tiene el mismo significado que anteriormente y además tiene un doble enlace $C=C$ no saturado.

65

La denominación cicloalquilcarbonilo de 3 a n átomos de carbono significa un grupo cicloalquilo de 3 a n átomos de carbono-C(=O)-, en donde cicloalquilo de 3 a n átomos de carbono tiene el mismo significado que anteriormente.

ES 2 299 047 T3

La denominación tri-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)sililo comprende grupos sililo, que tienen grupos alquilo iguales o dos o tres grupos distintos.

La denominación di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono) amino comprende grupos amino, que tienen grupos alquilo iguales o dos ó tres grupos alquilo distintos.

La denominación N-heterocicloalquilo significa un anillo carbocíclico saturado que tiene un grupo imino en el anillo, y que además, puede tener adicionalmente otro grupo imino igualmente sustituido o un átomo de O ó S en el anillo. Con la denominación grupo imino se entiende el grupo -NH-. Ejemplos de dichos grupos N-heterocicloalquilos son pirrolidino, piperidina, piperazina, N-alquil-piperazina y morfolina.

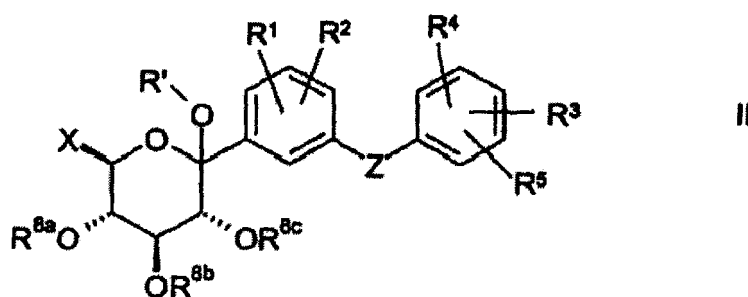
En caso de que en los grupos, por ejemplo en X, R¹ ó R³, los radicales alquilo presentes puedan estar sustituidos, por ejemplo, fluorados, esto comprende no solamente los radicales alquilo de los grupos, que sean alquilos contiguos, sino también en otros significados de los radicales alquilo como por ejemplo alcoxilo, alquilcarbonilo, alcoxialquilo, etc. Así por ejemplo, cuando X, R¹ y R³ tienen el significado de alcoxilo, en donde los radicales alquilo pueden estar parcial o completamente fluorados, comprenden también difluormetoxilo y trifluormetoxilo.

La notación empleada anteriormente y a continuación, en la cual en un grupo fenilo está representada la unión de un sustituyente a partir del centro del anillo fenilo, significa, siempre que no se indique otra cosa, que este sustituyente puede estar unido en cualquier posición libre del anillo fenilo que lleve un átomo de H.

Los compuestos según la invención pueden obtenerse en principio mediante el empleo de procedimientos de síntesis ya conocidos. De preferencia, los compuestos se obtienen según los siguientes procedimientos de obtención según la invención que se describen con más detalle.

Los derivados de la D-xilosa descritos a continuación pueden obtenerse fácilmente a partir de la D-glucosa mediante sustitución del grupo 6-hidroxilo o derivatización apropiada del grupo 6-hidroxilo y subsiguiente sustitución con el radical deseado. Dichas transformaciones forman parte del conocimiento de la especialidad en general o como mínimo de la literatura de la especialidad como métodos conocidos en síntesis orgánica y son aplicables sin problemas por el experto con respecto a los compuestos según la invención.

Para la obtención de los compuestos de fórmula general I, se hace reaccionar de acuerdo con el procedimiento según la invención, a) un compuesto de fórmula general II



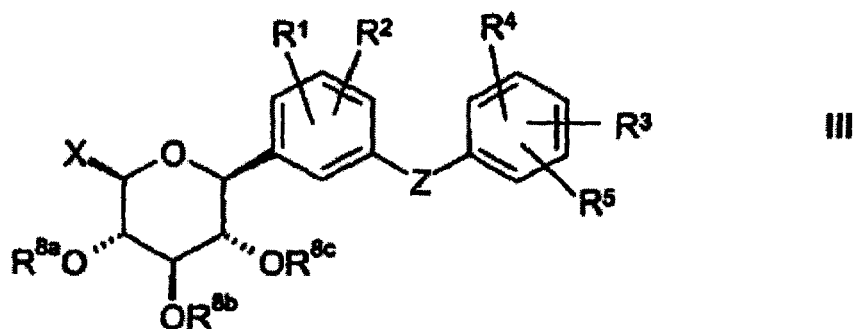
en la cual X, Z y R', R¹ a R⁵ tienen el mismo significado como anteriormente, y

R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} tienen el mismo significado como anteriormente y por ejemplo independientemente entre sí, significan acetilo, pivaloilo, benzoilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, trialquilsililo, bencilo o bencilo sustituido,

con un agente reductor en presencia de un ácido.

Para la reacción son apropiados como agentes de reducción por ejemplo, silanos, como trietil-, tripropil-, triisopropil- ó difenilsilano, borohidruro de sodio, ciano-borohidruro de sodio, borohidruro de zinc, borano, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o yoduro de samario. Las reducciones tienen lugar de preferencia, en presencia de un ácido apropiado, como p. ej., ácido clorhídrico, ácido toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, borotrifluorideterato, trimetilsililtriflato, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, triflato de escandio o yoduro de zinc. En función del agente de reducción y del ácido, la reacción puede tener lugar en un disolvente como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, aceto-nitrilo, tolueno, hexano, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, etanol, agua o mezclas de los mismos a temperaturas entre -60°C y 120°C. Una combinación de reactivos particularmente apropiada consiste por ejemplo en trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro, la cual se emplea convenientemente en acetonitrilo o diclorometano a temperaturas entre -60°C y 60°C. Además, puede emplearse hidrógeno, en presencia de un catalizador de un metal de transición, como p. ej., paladio sobre carbón o níquel Raney, en disolventes como el tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, etanol, agua o ácido acético, para la transformación representada.

Alternativamente, para la obtención de compuestos de fórmula general I según el procedimiento b) según la invención, en un compuesto de fórmula general III



en el cual, X, Z y R¹ a R⁵ tienen el mismo significado como anteriormente, y

20 R^{8a} a R^{8c} significan uno de los grupos de protección anteriormente definidos como p. ej., un grupo acilo, arilmetilo, acetal, cetal o sililo, los cuales escinden los grupos de protección.

25 La escisión de un radical de protección acilo, acetal o cetal, tiene lugar por ejemplo, hidrolíticamente en un disolvente acuoso, p. ej., en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como el ácido trifluoracético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o apróticamente p. ej., en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 120°C, de preferencia a temperaturas entre 10 y 100°C. La escisión de un radical acilo puede también efectuarse en presencia de una base alcalina como el hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La escisión de un radical trifluoracetilo tiene lugar de preferencia, mediante tratamiento con un ácido como el ácido clorhídrico eventualmente en presencia de un disolvente como el ácido acético a temperaturas entre 50 y 120°C ó mediante tratamiento con sosa cáustica eventualmente en presencia de un disolvente como el tetrahidrofurano o metanol a temperaturas entre 0 y 50°C.

35 La escisión de un radical trimetilsililo tiene lugar por ejemplo en agua, una mezcla de disolventes acuosos o un alcohol inferior como el metanol o etanol en presencia de una base como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o metilato de sodio. En disolventes acuosos o alcohólicos son adecuados igualmente ácidos como p. ej., ácido clorhídrico, ácido trifluoracético o ácido acético. Para la escisión en disolventes orgánicos como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano o diclorometano son apropiados también reactivos fluoruros, como p. ej. el fluoruro de tetrabutilamonio.

40 La escisión de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo tiene lugar ventajosamente hidrogenolíticamente, p. ej., con hidrógeno en presencia de un catalizador como el paladio/carbón en un disolvente apropiado como metanol, etanol, acetato de etilo o ácido acético glacial, eventualmente con adición de un ácido como el ácido clorhídrico a temperaturas entre 0 y 100°C, aunque de preferencia a temperatura ambiente entre 20 y 60°C y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bars, aunque de preferencia de 3 a 5 bars. La escisión de un radical 2,4-dimetoxibencilo tiene lugar sin embargo, de preferencia en ácido trifluoracético en presencia de anisol.

45 La escisión de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo tiene lugar de preferencia mediante tratamiento con un ácido como el ácido trifluoracético o ácido clorhídrico o mediante tratamiento con yodotrimetilsilano eventualmente empleando un disolvente como el cloruro de metileno, dioxano, metanol o dietiléter.

50 En las reacciones descritas anteriormente pueden protegerse eventualmente los grupos reactivos existentes, como grupos etinilo, hidroxilo, amino, alquilamino o imino, durante la reacción, mediante grupos protectores habituales, los cuales después de la reacción pueden escindirse de nuevo como ya se ha descrito más arriba.

55 Por ejemplo, como radical protector para un grupo etinilo, entran en consideración el grupo trimetilsililo o triisopropilo. El grupo 2-hidroxiisoprop-2-ilo puede igualmente emplearse como grupo protector.

60 Por ejemplo, como radical de protección para un grupo hidroxilo entran en consideración el grupo trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo.

Como radical de protección para un grupo amino, alquilamino o imino, entran en consideración por ejemplo, el grupo formilo, acetilo, trifluoracetilo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo.

65 Además, los compuestos así obtenidos de fórmula general I, pueden ser derivatizados selectivamente en un grupo hidroxilo o el propio grupo hidroxilo puede ser substituido (ver ejemplos VII, VIII, 1, 2, 4, 5, 6).

ES 2 299 047 T3

Además, los compuestos de fórmula general I obtenidos, pueden separarse como ya se ha citado al principio, en sus enantiómeros y/o diastereómeros. Así, pueden separarse por ejemplo mezclas cis/trans, en sus isómeros cis- y trans-, y compuestos con por lo menos un átomo de carbono ópticamente activo, en sus enantiómeros.

5 Así por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas pueden separarse mediante cromatografía en sus isómeros cis- y trans-, los compuestos obtenidos de fórmula general I, los cuales aparecen en racematos, según métodos de por sí ya conocidos (ver Allinger N.L. y Eliel E.L. en "Topics in Stereochemistry" ("Generalidades en estequiometría"), vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antipodas ópticas, y los compuestos de fórmula general I con por lo menos 2 átomos de carbono asimétricos a base de sus diferencias físico-químicas según métodos de por sí ya conocidos, p. 10 ej., mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereómeros, los cuales en caso de encontrarse en forma racémica, pueden separarse a continuación como se ha dicho más arriba, en los enantiómeros.

La separación de los enantiómeros tiene lugar de preferencia, mediante separación en columna en fases quirales o mediante recristalización a partir de un disolvente ópticamente activo o mediante reacción con una sustancia ópticamente activa que forme con el derivado racémico sales o derivados como p. ej., ésteres o amidas, en particular 15 ácidos y sus derivados activos o alcoholes, y separación de la mezcla de sales diastereómeras obtenidas de esta forma o derivados, p. ej., a base de diferentes solubilidades, en donde a partir de las sales o derivados diastereómeros puros, pueden liberarse los antipodas libres mediante la acción de agentes adecuados. Ácidos particularmente habituales, ópticamente activos, son p. ej., las formas D- y L- del ácido tartárico o del ácido dibenzoiltartárico, ácido di-O-toliltartárico, 20 ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutamínico, ácido asparraguínico, o ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo entra por ejemplo en consideración el (+)-mentol ó (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo el (+)- ó (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos de fórmula I obtenidos pueden convertirse en sus sales, en particular para el empleo 25 farmacéutico en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los compuestos obtenidos pueden convertirse en mezclas por ejemplo en mezclas 1:1 ó 1:2 con aminoácidos, en particular con alfa-aminoácidos como la prolina o la fenilalanina, los cuales pueden presentar propiedades 30 particularmente ventajosas, como por ejemplo, una alta cristalinidad.

Los compuestos de fórmula general II y III empleados como sustancias de partida son ya conocidos en parte por la literatura o pueden obtenerse mediante procedimientos ya conocidos en la literatura, así como en analogía a los 35 procedimientos descritos en los ejemplos, eventualmente con la introducción adicional de radicales de protección.

Los compuestos según la invención se obtienen también ventajosamente según los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes, en donde éstos pueden combinarse para ello con los procedimientos conocidos en la literatura por el experto, en particular los procedimientos descritos en las patentes WO 98/31697, WO 01/27128, WO 92/083066, 40 WO 03/099836, WO 04/063209 y WO 04/76470.

Como ya se ha indicado al principio, los compuestos según la invención de fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular una acción inhibitoria sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio, SGLT, de preferencia, el SGLT2. 45

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

La capacidad de las sustancias de inhibir la actividad del SGLT-2 puede determinarse con un grupo de ensayos, en el cual una línea celular CHO-K1 (ATCC n° CCL 61) ó alternativamente la línea celular HEK293 (ATCC n° CRL- 50 1573), la cual se transfiere de forma estable con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, EMBL n° de registro L36849), el cual contiene el ADNc para la secuencia codificadora del cotransportador 2 humano de la glucosa de sodio (Genbank Acc. No. NM-003041) (CHO-hSGLT2 ó respectivamente HEK-hSGLT2). Estas líneas celulares transportan el alfa-metil-glucopiranosido marcado con C^{14} dependiente del sodio (^{14}C -AMG, Amersham) al interior de la célula.

55 El ensayo del SGLT-2 se efectúa como sigue:

Las células CHO-hSGLT2 se cultivan en medio Ham's F12 (BioWhittaker) con el 10% de suero bovino fetal y 250 $\mu g/ml$ de Zeocin (Invitrogen), las células HEK293-hSGLT en medio DMEM con 10% de suero bovino fetal y 250 60 $\mu g/ml$ de Zeocin (Invitrogen).

Las células se liberan de los frascos de cultivo mediante lavado dos veces con PBS y subsiguiente tratamiento con tripsina/EDTA. Después de la adición de medio de cultivo celular, las células se separan por centrifugación, se resuspenden en medio de cultivo y se cuentan con un contador de células Casy. A continuación se siembran 40.000 células por pocillo en una placa blanca de 96 pocillos recubiertos de poli-D-lisina, y se incuba durante la noche a 37°C 65 con el 5% de CO_2 . Las células se lavan dos veces con 250 μl de tampón de ensayo (Hanks Balanced Salt Solution), 137 mM de NaCl, 5,4 mM de KCl, 2,8 mM de $CaCl_2$, 1,2 mM de $MgSO_4$ y 10 mM de HEPES (pH 7,4), 50 $\mu g/ml$ de Gentamicina). Se añaden a cada pocillo 300 μl de tampón de ensayo y 5 μl del compuesto que se ensaya y se incuba durante otros 15 minutos en la estufa de incubación. Como control negativo se emplean 5 μl de DMSO al 10%.

ES 2 299 047 T3

La reacción da comienzo mediante la adición de 5 μ l de C¹⁴-AMG (0,05 μ Ci) a cada pocillo. Después de 2 horas de incubación a 37°C con el 5% de CO₂ se lavan de nuevo las células con 300 μ l de PBS (20°C) y a continuación se lisan mediante la adición de 25 μ m de NaOH 0,1 N (5 minutos a 37°C). Se añaden 200 μ l por pocillo (MicroScint20 (Packard) y se incuba durante otros 20 minutos a 37°C. Después de esta incubación, se mide la radiactividad del C¹⁴-AMG absorbido en un contador Topcount (Packard) mediante un programa de centelleo de C¹⁴.

Para la determinación de la selectividad frente al SGLT1 humano se efectúa un ensayo análogo, en el cual se expresa el cADN para el hSGLT1 (Genbank Acc. No NM000343) en lugar del ADNc del hSGLT2, en las células CHO-K1 ó respectivamente las células HEK293.

Alternativamente, para el hSGLT1 y hSGLT2, puede recurrirse también a la medición del potencial de la membrana celular para el ensayo biológico de sustancias. Para ello pueden emplearse los modelos celulares descritos más arriba. Para el ensayo se siembran 10.000 células por pocillo de una placa de 384 pocillos de color negro recubiertos de poli-D-lisina con el fondo transparente en medio de cultivo, y se incuban durante 16 horas a 37°C con el 5% de CO₂. A continuación las células se lavan dos veces con tampón HBSS exento de glucosa (12,67 moles/l de CaCl₂, 4,93 mmoles/l de MgCl₂, 4,07 mmoles/litro de MgSO₄, 4,41 mmoles/litro de KH₂PO₄; pH 7,4) y se recubren con 20 μ l de HBSS. Después de la adición de 20 μ l de tampón de carga (kit de ensayo de potencial de la membrana Explorer R8126, Molecular Devices GmbH, Ismaning) y se incuban 20 μ l de la sustancia que se ensaya en la concentración adecuada durante otros 30 minutos a 37°C con el 5% de CO₂. La medición tiene lugar con un lector de placas de imagen fluorescente (Molecular Devices GmbH, Ismaning) a 485 nm de longitud de onda de excitación, y da comienzo mediante la adición de 20 μ l de tampón de estimulación (149 mM de NaCl y 120 mM de glucosa). La despolarización de las células causada por la corriente de entrada de Na⁺ inducida por glucosa puede medirse y cuantificarse como variación de la fluorescencia.

Los compuestos según la invención de fórmula general I pueden presentar por ejemplo valores de EC50 por debajo de 1000 nM, en particular, por debajo de 200 nM y con particular preferencia por debajo de 50 nM.

Con respecto a la capacidad de inhibir la actividad de SGLT, los compuestos según la invención de fórmula general I y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, son en principio apropiadas para el tratamiento y/o prevención de todas aquellas condiciones de salud o enfermedades y/o, que pueden ser influidas mediante la inhibición de la actividad del SGLT, en particular de la actividad del SGLT-2. A este respecto, los compuestos según la invención, son apropiados en particular para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, en particular enfermedades del metabolismo, o condiciones de salud como la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, complicaciones diabéticas (como p. ej., retinopatía, nefropatía o neuropatías, pié diabético, úlcus, macroangiopatías), acidez o cetosis metabólica, hipoglicemia reactiva, hiperinsulinemia, dificultad en el metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome del metabolismo, génesis diferenciadoras de las dislipidemias, aterosclerosis y enfermedades afines, adiposidad, hipertensión, fallo crónico del corazón, edemas, hiperuricemia. Además, estas sustancias son apropiadas para inhibir la degeneración de células beta, como p. ej., la apoptosis o la necrosis de células beta pancreáticas. Las sustancias son además apropiadas para mejorar o restaurar la funcionalidad de las células pancreáticas y además aumentar el número y tamaño de las células beta pancreáticas. Los compuestos según la invención son igualmente apropiados para emplear como diuréticos o antihipertensivos y para la profilaxis y tratamiento de fallos renales agudos.

Muy particularmente adecuados son los compuestos según la invención, incluidas las sales fisiológicamente compatibles, para la profilaxis o tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, y/o las complicaciones diabéticas.

La dosificación necesaria para lograr un correspondiente efecto en el tratamiento o profilaxis depende habitualmente del compuesto que se va a administrar, del paciente, de la clase y gravedad de la enfermedad o condición de salud y de la clase y frecuencia de la administración, y depende del criterio del médico que lleva el tratamiento. Convenientemente, la dosificación por vía intravenosa está en el margen de 1 a 100 mg, de preferencia de 1 a 30 mg, y por vía oral en el margen de 1 a 1000 mg, de preferencia, de 1 a 100, en cada caso, de 1 a 4 tomas por día. Para ello, los compuestos de fórmula I obtenidos según la invención pueden incorporarse, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, juntamente con una o varias sustancias de carga y/o agentes de dilución, p. ej., con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, cetilestearil-alcohol, carboximetilcelulosa o sustancias que contienen grasas como grasa dura o sus mezclas apropiadas, en preparaciones galénicas habituales, como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones o supositorios.

Los compuestos según la invención pueden también emplearse en combinación con otras sustancias activas, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades y condiciones de salud indicadas más arriba. Para dichas combinaciones entran en consideración otras sustancias activas en particular aquellas que por ejemplo refuerzan la efectividad terapéutica de un inhibidor de SGLT según la invención con respecto a una de las indicaciones indicadas y/o permiten una reducción de la dosificación de un inhibidor del SGLT según la invención. A las sustancias terapéuticas adecuadas para estas combinaciones pertenecen p. ej., los antidiabéticos como por ejemplo la metformina, sulfonilureas (p. ej., glibenclamida, tolbutamida, glimpirida), nateglinida, Repaglinida, tiazolidindiona (p. ej., Rosiglitazone, Pioglitazone), gamma-agonistas y -antagonistas de PPAR (p. ej., GI262570), gamma/alfa moduladores de PPAR (p. ej., KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidos (p. ej., acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPPIV (p.

ej., LAF237, MK-431), antagonistas de alfa-2, insulina y análogos de la insulina, análogos de GLP-1 y GLP-2 (p. ej., Exendin-4) ó amilina. Además existen otras sustancias inhibitoras apropiadas como socios de combinación de la protein-tirosinofosfatasa 1, sustancias que influyen en una producción no regulada de glucosa en el hígado, como p. ej., inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, ó de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, de la glicogenfosforilasa, antagonistas del receptor del glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvatcarboxiquinasa, de la glicogensintasaquinasa o de la piruvatdehidroquinasa, disminuidores de lípidos, como por ejemplo inhibidores HMG de la CoA-reductasa (p. ej., Simvastatin, Atorvastatin), fibratos (p. ej., Bezafibrat, Fenofibrat), ácido nicotínico y sus derivados, alfa-agonistas de PPAR, delta-agonistas de PPAR, inhibidores de ACAT (p. ej., Avasimibe) o inhibidores de la resorción del colesterol como por ejemplo Ezetimibe, sustancias formadoras de ácido biliar como por ejemplo colestiramina, sustancias inhibitoras del transporte ílfaco del ácido biliar, compuestos que aumentan los HDL como por ejemplo inhibidores de CETP ó reguladores de ABC1 ó sustancias activas, para el tratamiento de la obesidad como p. ej., Sibutramina o tetrahidrolipestatina, dexfenfluramina, Axoquina, antagonistas del receptor del cannabinoide 1, antagonistas de receptores de MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas del NPY5 ó NPY2 ó agonistas- β 3 como el SB-418790 ó AD-9677, al igual que los agonistas del receptor de 5HT2c.

Además, es adecuada una combinación con medicamentos para influir sobre la hipertensión, el fallo cardíaco crónico o la aterosclerosis, como p. ej., los antagonistas A-II ó inhibidores ACE, inhibidores ECE, diuréticos, bloqueadores β , antagonistas del Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenergico, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos, y otros, o combinaciones de los mismos. Ejemplos de antagonistas de receptor de la angiotensina II son el Candesartan, Cilexetil, Losartan potásico, mesilato de Eprosartan, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, Olmesartan, Medoxomil, Tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II se emplean de preferencia para el tratamiento o profilaxis de la hipertensión y complicaciones diabéticas, a menudo en combinación con un diurético como la hidroclorotiazida.

Para el tratamiento o profilaxis de la gota es apropiada una combinación con inhibidores de la síntesis del ácido úrico o "Urikosurika".

Para el tratamiento o profilaxis de complicaciones diabéticas puede tener lugar una combinación con antagonistas del receptor de GABA, bloqueadores del canal de Na, topiramato, inhibidores de proteína-quinasa C, inhibidores del producto final de glicación avanzada, o inhibidores de la aldosa reductasa.

La dosis para los componentes de la combinación antes citada, es a este respecto de preferencia, 1/5 de la dosificación más pequeña habitualmente recomendada, hasta 1/1 de la dosificación normalmente recomendada.

Además, constituye otro objeto de esta invención el empleo de un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente compatible de dicho compuesto en combinación con por lo menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como componentes de la combinación, para la obtención de un medicamento el cual es apropiado para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones de salud, que son influenciadas mediante la inhibición del cotransportador SGLT de glucosa dependiente del Na. A este respecto, se trata principalmente de una enfermedad del metabolismo, en particular una de las enfermedades o condiciones anteriormente citadas, muy particularmente la diabetes o complicaciones diabéticas.

El empleo del compuesto según la invención o de una sal fisiológicamente compatible del mismo, en combinación con otra sustancia activa puede efectuarse simultáneamente o en momentos distintos, aunque próximos en el tiempo. En un empleo simultáneo, ambas sustancias activas se administran juntas al paciente; en un empleo en el tiempo se administran ambas sustancias activas con un período menor de 12, en particular menor de 6 horas, una después de la otra.

En consecuencia, otro objeto de esta invención es un medicamento, el cual está constituido por un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente compatible de dicho compuesto así como por lo menos una de las sustancias activas descritas como componentes de la combinación eventualmente junto con una o varias sustancias de carga y/o agentes diluyentes.

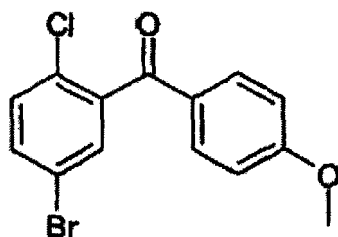
Así por ejemplo, un medicamento según la invención está constituido por una combinación de un compuesto de fórmula I según la invención, o una sal fisiológicamente compatible de dicho compuesto así como por lo menos un antagonista del receptor de la angiotensina II eventualmente junto con una o varias sustancias de carga inertes y/o agentes diluyentes.

El compuesto según la invención o una sal fisiológicamente compatible del mismo y la sustancia combinada con el mismo pueden estar juntos en una forma de administración, por ejemplo, un comprimido o una cápsula o por separado en dos formas de administración iguales o diferentes, por ejemplo, en las llamadas kit-of-parts ("kit de porciones").

Anteriormente y en adelante no se representan en todos los casos explícitamente en las fórmulas estructurales los átomos de H de los grupos hidroxilo. Los ejemplos siguientes aclaran la invención más exactamente, pero sin limitarla.

Obtención de los compuestos de partida

Ejemplo I

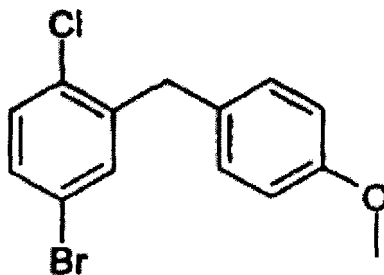
*(5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona*

A una mezcla de 100 g del ácido 5-bromo-2-cloro benzoico en 500 ml de diclorometano se añaden 38,3 ml de cloruro de oxalilo ó 0,8 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 14 horas, a continuación se filtra y se separa de todos los componentes volátiles en el evaporador de rotación. El residuo se disuelve en 150 ml de diclorometano, la solución se enfría a -5°C y se añaden 46,5 g de anisol. A continuación se añaden 51,5 g de tricloruro de aluminio en varias porciones de forma que la temperatura no asciende más de 5°C . La solución se agita todavía una hora a $1-5^{\circ}\text{C}$ y a continuación se vierte sobre hielo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con ácido clorhídrico acuoso 1 M, dos veces con sosa cáustica 1M, y con solución saturada de cloruro de sodio. A continuación se seca la fase orgánica, se elimina el disolvente y el residuo se recrystaliza en etanol.

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

Espectro de masas (ESI⁺): m/z 325/327/329 (bromo+cloro) [M + H]⁺.

Ejemplo II

*4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-benzol*

Una solución de 86,2 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona y 101,5 ml de trietilsilano en 75 ml de diclorometano y 150 ml de acetonitrilo se enfrían a 10°C . A continuación se añaden con agitación, 50,8 ml de trifluoruroterato de boro de tal manera que la temperatura no ascienda por encima de 20°C . La solución se agita durante 14 horas a temperatura ambiente antes de añadir de nuevo 9 ml de trietilsilano y 4,4 ml de trifluoruroterato de boro. La solución se agita otras 3 horas a $45-50^{\circ}\text{C}$ y a continuación se enfría a temperatura ambiente. Se añade una solución de 28 g de hidróxido de potasio en 70 ml de agua y se agita durante 2 horas. A continuación se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae todavía tres veces con diisopropiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con potasa cáustica 2 M, y una vez con solución acuosa de cloruro de sodio y a continuación se seca con sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se agita en etanol, se separa de nuevo y se seca a 60°C .

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

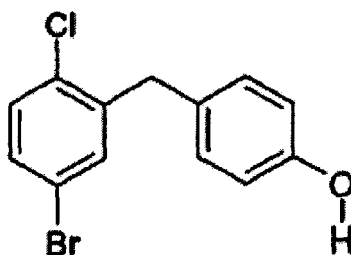
Espectro de masas (ESI⁺): m/z 310/312/314 (bromo+cloro) [M + H]⁺.

Ejemplo III

5

10

15

20 *4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol*

Una solución de 14,8 g de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-benzol en 150 ml de diclorometano se enfría en un baño de hielo. A continuación se añaden 50 ml de la solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano y la solución se agita 2 horas a temperatura ambiente. La solución se enfría a continuación de nuevo en un baño de hielo, y se añade gota a gota una solución saturada de carbonato de potasio. A temperatura ambiente se ajusta el pH a un valor de 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae todavía tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio y el disolvente se elimina completamente.

25

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

30

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

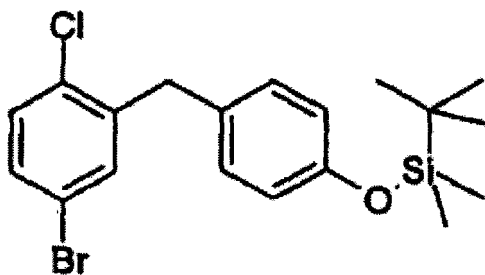
Ejemplo IV

35

40

45

50

55 *[4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-terc-butil-dimetil-silano*

Una solución de 13,9 g de 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol en 140 ml de diclorometano se enfría en un baño de hielo. A continuación se añaden 7,54 g de cloruro de terc-butildimetilsililo en 20 ml de diclorometano seguido de 9,8 ml de trietilamina y 0,5 g de dimetilaminopiridina. La solución se agita 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se diluye con 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M y una vez con solución de bicarbonato de sodio y a continuación se seca con sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente se filtra el residuo a través de silicagel (ciclohexano/acetato de etilo 100:1).

60

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

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

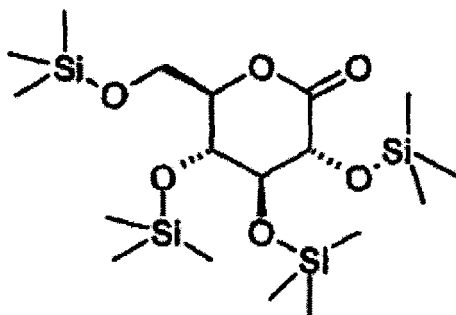
65

Ejemplo V

5

10

15



2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopirano

20

25

Una solución de 20 g de D-glucono-1,5-lactona y 98,5 ml de N-metilmorfolina en 200 ml de tetrahidrofurano, se enfría a -5°C . A continuación se añaden gota a gota 85 ml de cloruro de trimetilsililo de forma que la temperatura no suba más de 5°C . La solución se agita a continuación 1 hora a temperatura ambiente, 5 horas a 35°C y todavía 14 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de 300 ml de tolueno se enfría la solución en un baño de hielo y se añaden 500 ml de agua de manera que la temperatura no sobrepase los 10°C . La fase orgánica se separa a continuación y se lava una vez con solución acuosa de fosfato monosódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El disolvente se elimina, el residuo se extrae con 250 ml de tolueno y el disolvente se elimina de nuevo completamente.

30

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

35

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

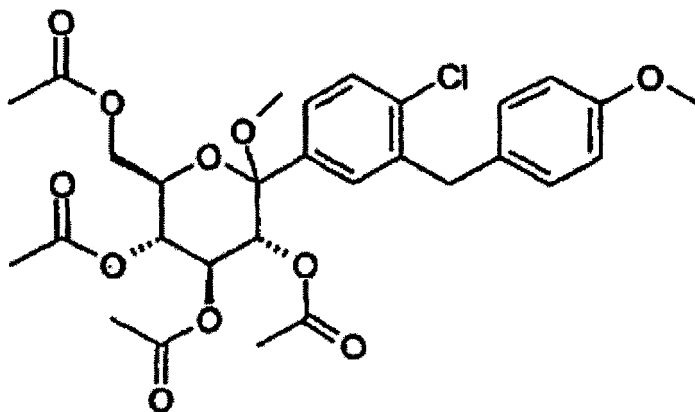
Ejemplo VI

35

40

45

50



55

1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxibencil)-benzol

60

65

Una solución de 1,0 g de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-benzol en 14 ml de dietiléter seco se enfría mediante argón a -80°C . A la solución enfriada se añaden lentamente gota a gota, 4,0 ml de una solución 1,7 M de terc-butillitio en pentano, y a continuación se agita durante 30 minutos a -80°C . Esta solución se añade gota a gota mediante una aguja de re-impresión, enfriada con hielo seco, a una solución enfriada a -80°C de 1,61 g de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano en 10 ml de dietiléter. La solución resultante se agita durante 4 horas a -78°C . A continuación se añade una solución de 0,4 ml de ácido metansulfónico en 12 ml de metanol y la solución se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución se neutraliza a continuación con etildi-isopropilamina y se concentra. El residuo se extrae de nuevo en tolueno y se concentra de nuevo. A continuación se disuelve el residuo en 8 ml de tolueno y se añaden 3,4 ml de etildi-isopropilamina a la solución. La solución se enfría en un baño de hielo y a continuación se añaden 1,4 ml de anhídrido acético y 0,04 g de dimetilaminopiridina. La solución se agita durante 6 horas a temperatura ambiente y a continuación se mezcla con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Después de secar los extractos orgánicos reunidos

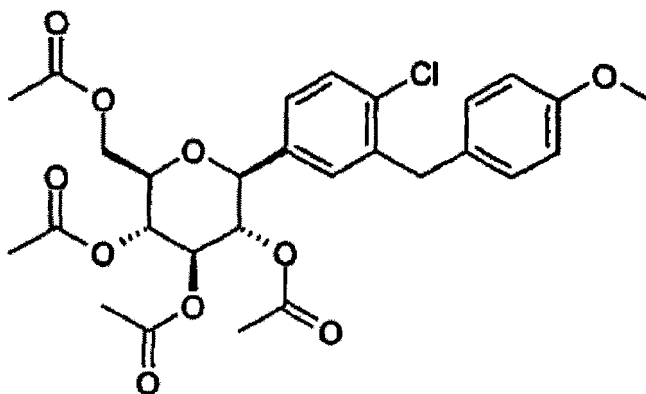
ES 2 299 047 T3

con sulfato de sodio y eliminar el disolvente, se cromatografía el residuo a través de silicagel (ciclo-hexano/acetato de etilo 6:1 -> 1:1).

Rendimiento: 1,55 g (85% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 610/612 (cloro)[M+NH₄]⁺

Ejemplo VII



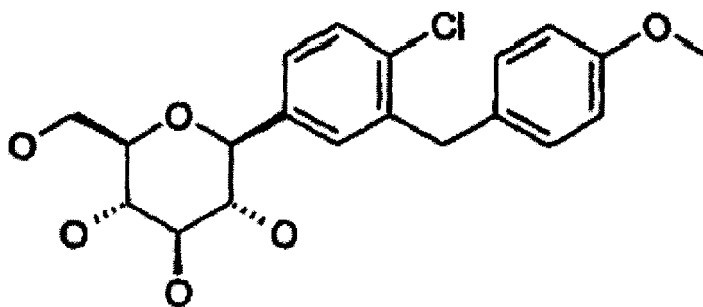
1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxi-bencil)-benzol

Una solución de 1,44 g de 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxibencil)-benzol en 20 ml de acetonitrilo y 44 μl de agua, se enfría en un baño de hielo. A continuación se añaden 1,2 ml de trietilsilano y 0,26 ml de borotrifluoruroterato. La solución se agita durante 1 hora en un baño de hielo y a continuación a temperatura ambiente. Después de 3 y 5 horas se añaden todavía cada vez 0,72 ml de trietilsilano y 0,15 ml de borotrifluoruroterato. Después de otras 12 horas a temperatura ambiente se añade una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se agita durante 0,5 horas y a continuación se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se concentra y se cromatografía sobre silicagel (ciclohexano/acetato de etilo 8:1 -> 1:1).

Rendimiento: 1,12 g (82% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 580/582 (cloro)[M+NH₄]⁺

Ejemplo VIII



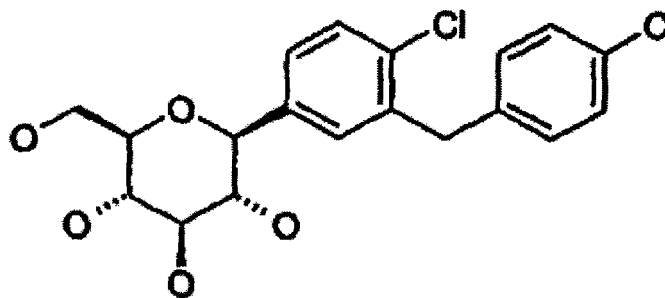
1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

A una solución de 1,00 g de 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxi-bencil)-benzol en 20 ml de metanol se añaden 2 ml de solución 4 M de hidróxido de potasio. La solución se agita durante 8 horas a temperatura ambiente y a continuación se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. La solución se libera de metanol, se mezcla con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, y se elimina el disolvente. El residuo se purifica mediante silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 3:1).

Rendimiento: 0,64 g (91% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 412/414 (cloro)[M+NH₄]⁺

Ejemplo IX



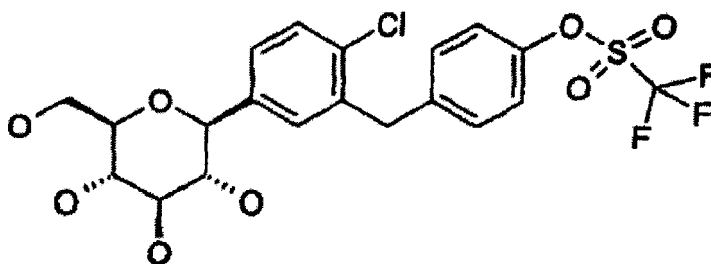
1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benzol

Una solución de 4,0 g de [4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-terc-butil-dimetil-silano en 42 ml de dietiléter anhidro se enfría con argón a -80°C. A la solución enfriada se añaden lentamente gota a gota, 11,6 ml de una solución 1,7 M de terc-butillitio en pentano, y a continuación se agita la solución durante 30 minutos a -80°C. Esta solución se añade gota a gota mediante una aguja de reimpresión, enfriada con hielo seco, a una solución enfriada a -80°C de 4,78 g de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranosona en 38 ml dietiléter. La solución resultante se agita durante 3 horas a -78°C. A continuación se añade una solución de 1,1 ml de ácido metansulfónico en 35 ml de metanol y la solución se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución se neutraliza a continuación con bicarbonato de sodio sólido, se añade acetato de etilo y se elimina el metano juntamente con el éter. A la solución restante se añade solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan con sulfato de sodio y se concentran. El residuo se disuelve en 30 ml de acetonitrilo y 30 ml de diclorometano y se enfría la solución a -10°C. Después de añadir 4,4 ml de trietilsilano se añaden gota a gota 2,6 ml de borotri-fluoruroeterato de forma que la temperatura no suba más allá de -5°C. Después de la adición completa se agita la solución todavía 5 horas de -5 a -10°C y a continuación mediante adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio se bloquea. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas de secan con sulfato de sodio, se elimina el disolvente y el residuo se purifica mediante silicagel. El producto obtenido después de esto es una mezcla β/a aprox. 6:1, la cual mediante acetilación completa de los grupos hidroxilo con anhídrido acético y piridina en diclorometano y recristalización del producto en etanol puede ser convertida en el anómero β puro. El producto así obtenido se convierte en el compuesto del título mediante reacción en metanol con sosa potásica 4 M.

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

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

Ejemplo X



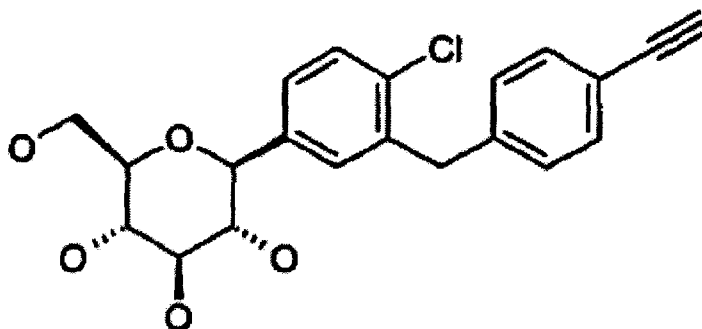
1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluormetilsulfonyloxi)-bencil]-benzol

A una solución de 0,38 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benzol, 0,21 ml de trietilamina y 0,39 g de N,N-bis-(trifluormetansulfonyl)-anilina en 10 ml de diclorometano anhidro, se añaden 10 mg de 4-dimetilaminopiridina. La solución se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación se mezcla con solución acuosa de cloruro de sodio. Se extrae con acetato de etilo, se secan los extractos orgánicos con sulfato de sodio, y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 4:1).

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

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

Ejemplo XI

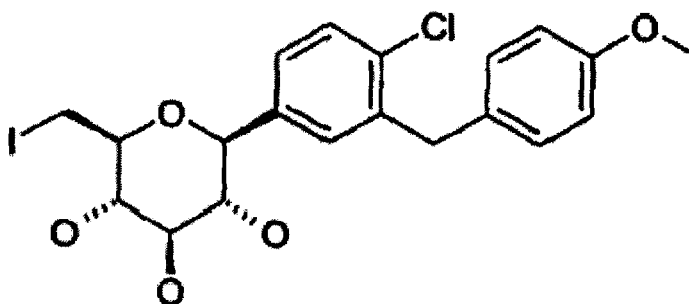
*1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benzol*

A una solución de 0,32 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluormetilsulfonilo)xi]-bencil]-benzol en 3 ml de dimetilformamida, se añaden en atmósfera de argón, 25 mg de yoduro de cobre, 44 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio, 0,30 ml de trietilamina y finalmente 0,14 ml de trimetilsililacetileno. El matraz se cierra herméticamente y se agita durante 8 horas a 90°C. A continuación se añaden todavía 25 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio y 0,1 ml de trimetilsililacetileno, y la solución se agita de nuevo 10 horas a 90°C. A continuación se mezcla una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, se disuelve el residuo en 5 ml de metanol, y se mezcla con 0,12 g de carbonato de potasio. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. A continuación se evapora el metanol, el residuo se mezcla con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato de sodio, y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 5:1).

Rendimiento: 0,095 g (40% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 406/408 (Cl)[M+NH₄]⁺

Ejemplo XII

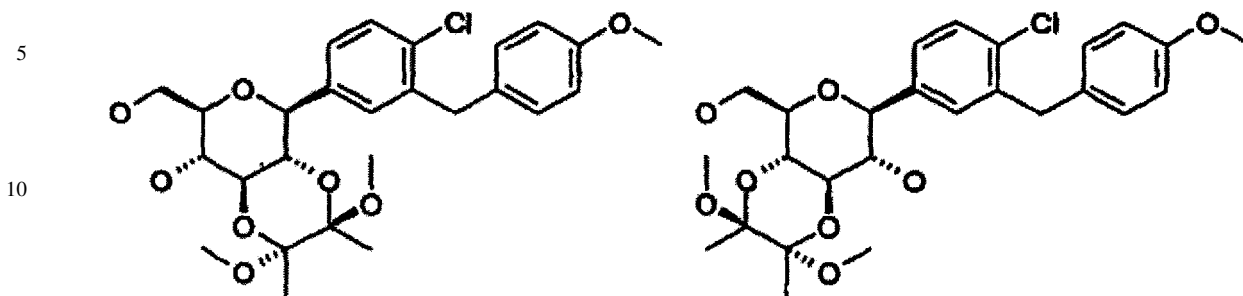
*1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-yodo-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol*

A una solución de 0,60 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzol en 5 ml de diclorometano se añaden 0,53 g de trifenilfosfina, 0,13 g de imidazol y 0,48 g de yodo. La solución se agita 18 horas a 40-45°C y a continuación se diluye con 30 ml de diclorometano. La solución se lava con ácido clorhídrico 1 M, se seca con sulfato de sodio y se libera del disolvente. El residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 20:1).

Rendimiento: 0,66 g (87% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 522/524 (cloro)[M+NH₄]⁺

Ejemplo XIII



15 *1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-[2,3-O-dimetoxi-but-2,3-diil]-β-D-glucopiranos-1-il]-benzol* y *1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-[3,4-O-(2,3-dimetoxi-but-2,3-diil)-β-D-glucopiranos-1-il]-benzol*

20 A una solución caliente a 60°C de 1,0 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-β-D-glucopiranos-1-il]-benzol en 14 ml de metanol se añaden uno después de otro, 0,49 ml de diacetilo, 1,2 ml de éster metílico del ácido ortofórmico y 0,64 ml de borotri fluoruroterato. La solución se agita 4 horas a 60°C y a continuación se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 3 ml de trietilamina a temperatura ambiente y la solución se agita durante 0,5 horas. A continuación se concentra la solución y el residuo se purifica con silicagel (ciclo-hexano/acetato de etilo 4:1 -> 1:1).

25 Rendimiento:

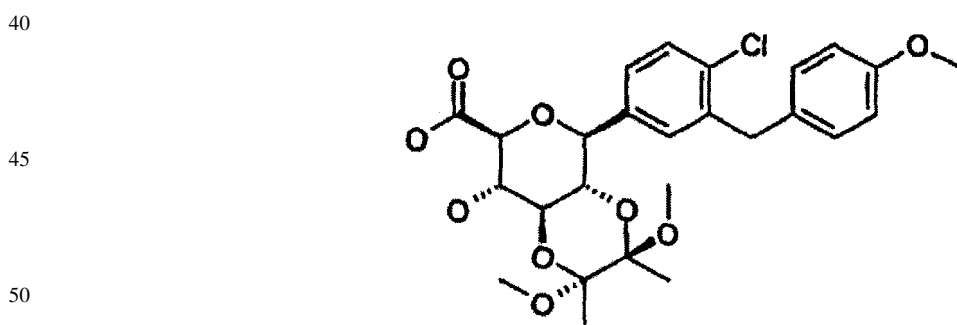
1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-[2,3-O-(2,3-dimetoxi-but-2,3-diil)-β-D-glucopiranos-1-il]-benzol: 0,70 g (54% del valor teórico)

30 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 526/528 (cloro)[M+NH₄]⁺

1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-[3,4-O-(2,3-dimetoxi-but-2,3-diil)-β-D-glucopiranos-1-il]-benzol: 0,54 g (42% del valor teórico)

35 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 526/528 (cloro)[M+NH₄]⁺

Ejemplo XIV



55 *Ácido 5-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-8-hidroxi-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-hexahidro-piran[3,4-b][1,4]dioxin-7-carboxílico*

60 A una solución enfriada con hielo de 1,40 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-[2,3-O-(2,3-dimetoxi-but-2,3-diil)-β-D-glucopiranos-1-il]-benzol en 28 ml de diclorometano, se añaden 8 mg de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-iloxilo seguido de una solución de 0,32 g de bromuro de potasio y 0,42 g de bromuro de tetrabutilamonio en 57 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Con una intensa agitación se añade gota a gota una solución de 5,7 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, 2,8 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 7,7 ml de una solución de hipoclorito de sodio (12% de cloro activo). Después de 1 y 2 horas de agitación, se añade todavía gota a gota una solución de 1,2 de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, 0,6 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 1,6 ml de una solución de hipoclorito de sodio (12% de cloro activo). Después de otra hora en el baño de hielo, la solución se ajusta con ácido clorhídrico 4 M a pH = 1 y se agita con diclorometano (1x) y acetato de etilo (3x). Después de secar con sulfato de sodio, se elimina el disolvente, y el residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 10:1).

ES 2 299 047 T3

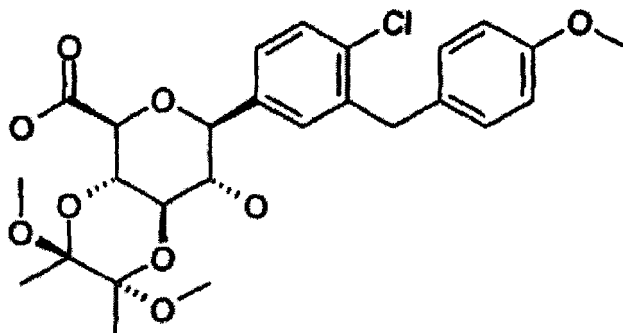
Rendimiento: 0,92 g (64% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 540/542 (cloro)[M+NH₄]⁺

5 Análogamente al ejemplo XIV se obtiene el siguiente compuesto:

(1) *Ácido 7-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-8-hidroxi-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-hexahidro-piran[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico*

10



15

20

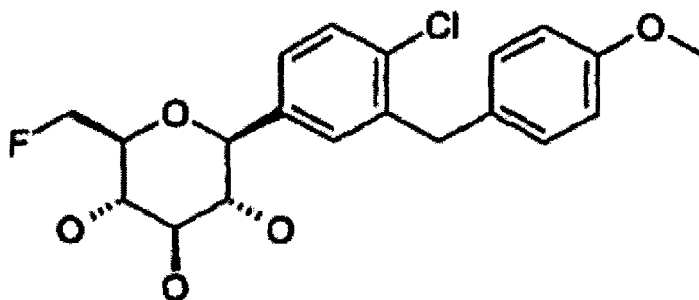
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 540/542 (cloro)[M+NH₄]⁺

25

Obtención de los compuestos finales

Ejemplo 1

30



35

40

1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-fluor-beta-D-glucopiranos-1-il)-benzol

45

A una solución enfriada a -40°C de 0,10 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(beta-D-glucopiranos-1-il)-benzol en 2,5 ml de diclorometano se añaden 0,20 ml de dietilamino trifluoruro de azufre en 0,5 ml de diclorometano. La solución se deja calentar a temperatura ambiente en un baño frío y a continuación se agita 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se enfría la solución a -40°C y se mezcla con 2 ml de metanol. Después de calentar a temperatura ambiente la solución se concentra y el residuo se cromatografía con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 8:1).

50

Rendimiento: 0,038 g (38% de la teoría)

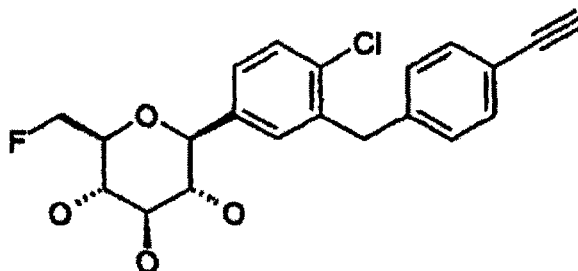
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 414/416 (cloro)[M+NH₄]⁺

55

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el siguiente compuesto:

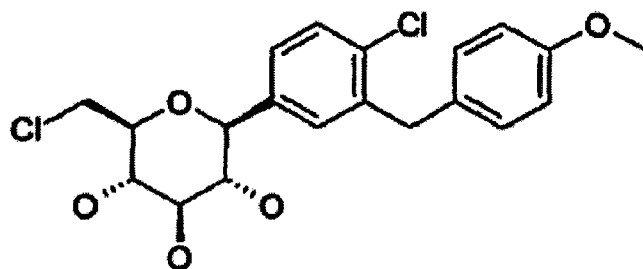
(1) *1-cloro-2-(4-etinil-bencil)-4-(6-desoxi-6-fluor-beta-D-glucopiranos-1-il)-benzol*

60



65

Ejemplo 2

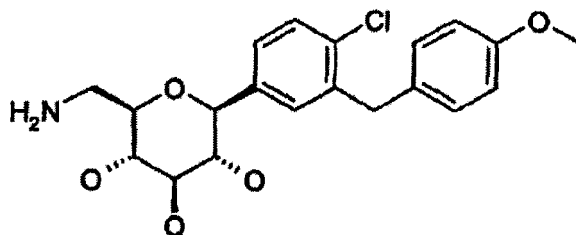
*1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-cloro-beta-D-glucopiranos-1-il)-benzol*

A una solución de 0,15 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(beta-D-glucopiranos-1-il)-benzol y 0,11 g de trifenilfosfina en 2 ml de diclorometano, se añaden 50 µl de tetracloruro de carbono. La solución se agita 24 horas a 45°C, antes de añadir otra vez 0,11 g de trifenilfosfina y 100 µl de tetracloruro de carbono. Después de otras 12 horas de agitación a 45°C, se elimina el disolvente y el residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 15:1).

Rendimiento: 0,11 g (70% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 430/432/434 (2 cloro) [M+NH₄]⁺

Ejemplo 3

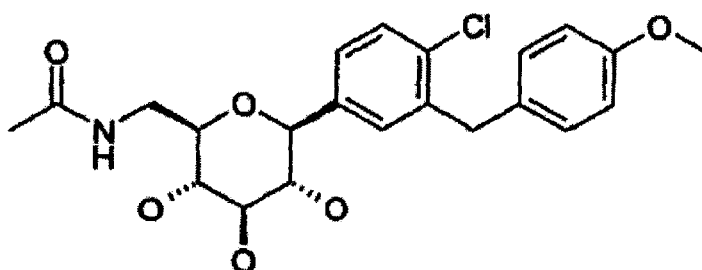
*1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-amino-beta-D-glucopiranos-1-il)-benzol*

A una solución de 0,20 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(beta-D-glucopiranos-1-il)-benzol en 3,5 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,19 g de trifenilfosfina, 0,09 g de ftalimida y finalmente, 0,14 ml de diisopropilazodicarboxilato. La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se diluye con metanol y se concentra. El residuo se purifica mediante silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 8:1). El producto intermedio protegido con ácido ftálico purificado se disuelve en 2 ml de etanol y 2 ml de tolueno y se mezcla con 0,25 g de etanolamina. La solución se agita durante 5 horas a 80°C y a continuación se mezcla con solución acuosa de carbonato de potasio. La solución se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio, y a continuación se separa el disolvente por destilación. El residuo se cromatografía con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 1:1).

Rendimiento: 0,086 g (43% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 394/396 (cloro) [M+H]⁺

Ejemplo 4



ES 2 299 047 T3

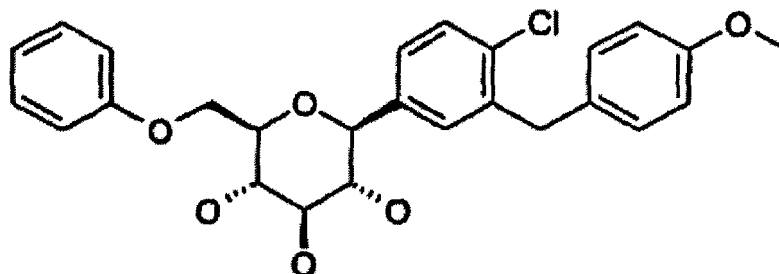
1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-acetilamino-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

A una solución enfriada en hielo de 0,078 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-amino-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol y 0,1 ml de piridina en 2 ml de diclorometano se añaden 0,1 ml de anhídrido acético y 10 mg de 4-dimetilaminopiridina. La solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se diluye con 20 ml de dicloro-metano. La solución diluida, se lava con ácido clorhídrico 1 M, y se elimina el disolvente. El residuo se disuelve en 4 ml de metanol y la solución se enfría en el baño de hielo. Después de añadir 1 ml de solución 4 M de hidróxido de potasio se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se neutraliza a continuación con ácido clorhídrico 1 M y el metanol se separa por destilación. Se añade solución acuosa de bicarbonato de potasio, se extrae la solución con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente se cromatografía el residuo con silicagel (diclorometano/metanol) 1:0 -> 8:1).

Rendimiento: 0,078 g (90% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 436/438 (cloro) [M+H]⁺

Ejemplo 5



1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-O-fenil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

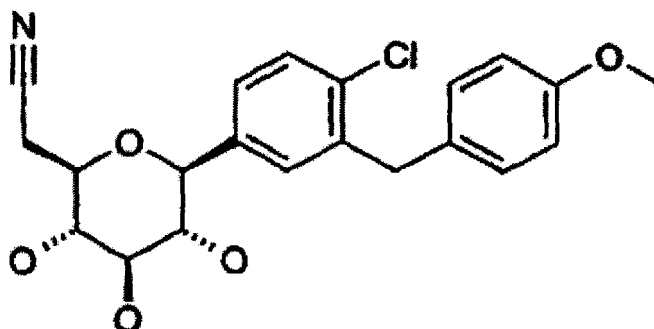
A una solución de 0,20 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzol en 3,5 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,19 g de trifenilfosfina, 56 mg de fenol y finalmente 0,14 ml de diisopropilazodicarboxilato. La solución se agita a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añaden todavía 0,18 g de trifenilfosfina y 0,14 ml de diisopropilazodicarboxilato y después de 2 y 4 horas se añaden todavía, cada vez, 50 mg de fenol. Después de agitar un total de 18 horas a temperatura ambiente se añade metanol y la solución se concentra totalmente. El residuo se purifica con silicagel (dicloro-metano/metanol 1:0 -> 20:1).

Rendimiento: 0,13 g (55% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 488/490 (cloro) [M+NH₄]⁺

Análogamente al ejemplo 5 se obtiene el siguiente compuesto:

(1) 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-cian-6-desoxi-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol



ES 2 299 047 T3

La reacción tiene lugar con 2-cian-2-hidroxi-propano en lugar de fenol, y a 45-50°C.

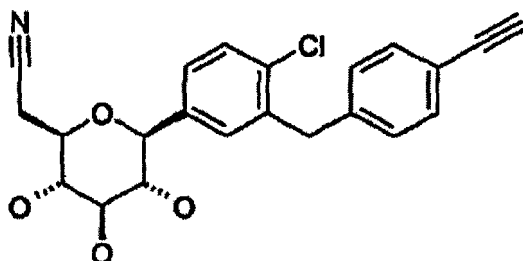
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 421/423 (cloro) [M+NH₄]⁺

5

(2) 1-cloro-2-(4-etinil-bencil)-4-(6-cian-6-desoxi-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

10

15



20

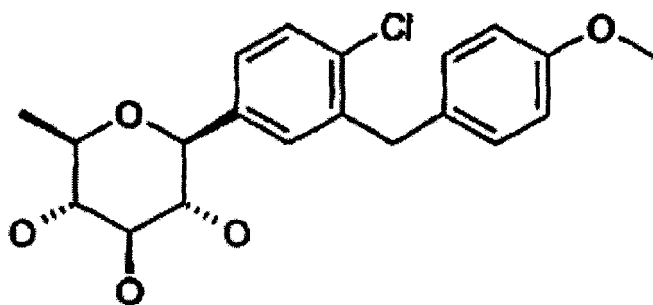
La reacción tiene lugar con 2-cian-2-hidroxi-propano, en lugar de fenol y a 45-50°C.

Ejemplo 6

25

30

35



40

1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

45

A una solución de 0,10 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-yodo-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol en 1,5 ml de tolueno se añaden 0,95 ml de tris-(trimetilsilil)silano y 12 mg de azobisisobutironitrilo. La solución se agita durante 22 horas a 120°C en un matraz herméticamente cerrado y a continuación se diluye con metanol. La solución se concentra, el residuo se mezcla con ácido clorhídrico 1 M y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio, y a continuación se elimina el disolvente. El residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 10:1).

50

Rendimiento: 0,062 g (83% de la teoría)

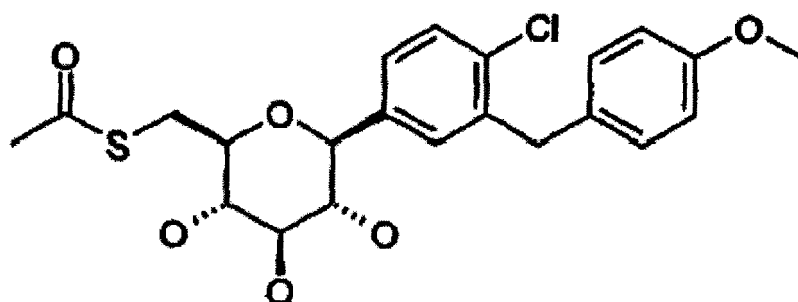
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 396/398 (cloro) [M+NH₄]⁺

55

Ejemplo 7

60

65



ES 2 299 047 T3

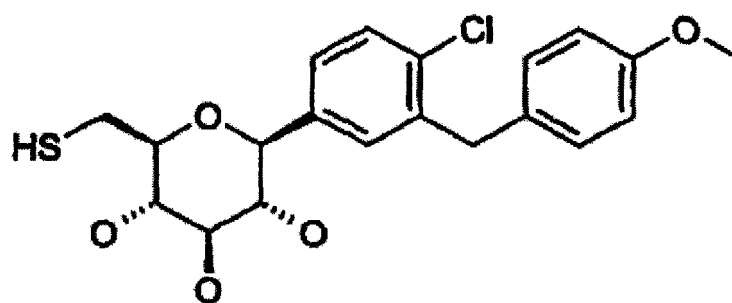
1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-acetil-sulfanil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

A una solución enfriada en hielo de 0,23 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-yodo-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol y 0,15 ml de ácido tioacético en 3 ml de dimetilformamida se añaden 0,58 g de carbonato de cesio. La mezcla se agita durante 14 horas a temperatura ambiente y a continuación se mezcla con solución acuosa de bicarbonato de sodio. A continuación se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 10:1).

Rendimiento: 0,185 g (90% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 470/472 (cloro) [M+NH₄]⁺

Ejemplo 8



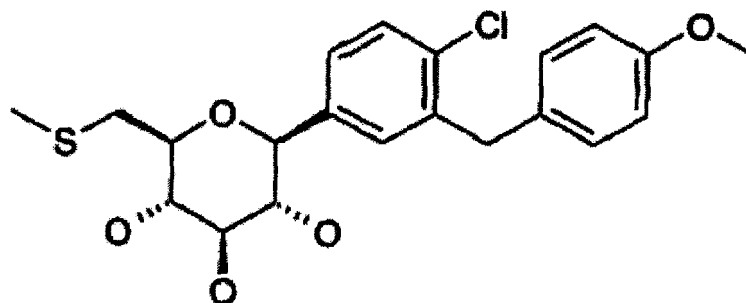
1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-mercaptop-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

A una solución enfriada en hielo de 0,145 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-acetilsulfanil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol en 2,5 ml de metanol se añaden 0,12 ml de una solución 4 M de hidróxido de potasio. La solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. Después de eliminar el metanol se añade solución acuosa de cloruro de sodio, se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 10:1).

Rendimiento: 0,105 g (80% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 428/430 (cloro) [M+NH₄]⁺

Ejemplo 9



ES 2 299 047 T3

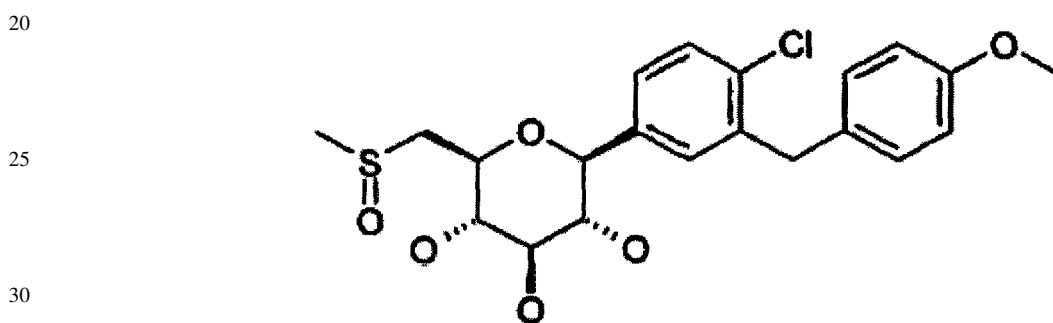
1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-metilsulfanil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

A una solución enfriada con hielo de 0,082 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-mercapto-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol en 2 ml de dimetilformamida se añaden 0,095 g de carbonato de cesio. La solución se agita durante 5 minutos en un baño de hielo y a continuación se mezcla con 16 μl de yoduro de metilo. La solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se diluye con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 10:1).

10 Rendimiento: 0,014 g (17% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 442/444 (cloro) [M+NH₄]⁺

15 Ejemplo 10



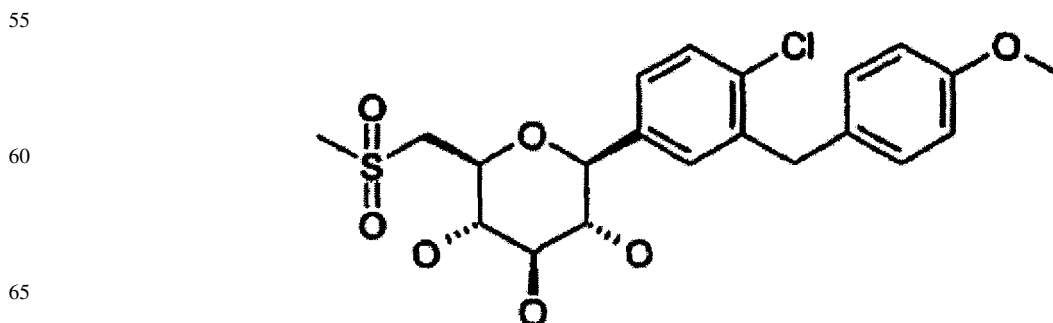
35 *1 cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-metilsulfanil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol*

A una solución enfriada con hielo de 0,16 g de 1 cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-metilsulfanil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol en 7 ml de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, se añaden 0,1 ml de solución de peróxido de hidrógeno (35% en agua). La solución se agita durante 1 hora en un baño de hielo y a continuación 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se añade una solución acuosa de tiosulfato de sodio y solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 5:1).

45 Rendimiento: 0,12 g (72% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 441/443 (cloro) [M+H]⁺

50 Ejemplo 11



ES 2 299 047 T3

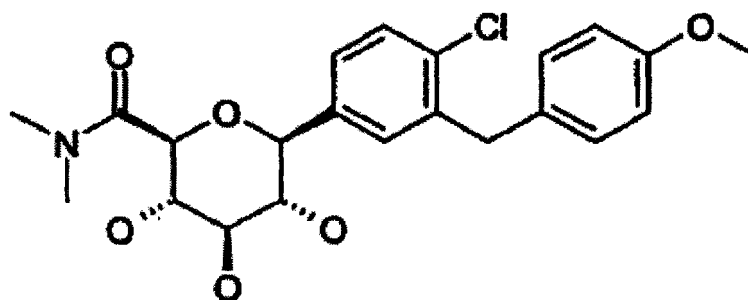
1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-metilsulfonil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

A una solución enfriada con hielo de 0,26 g de 1 cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(6-desoxi-6-metilsulfonil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol en 8 ml de diclorometano, se añaden 0,31 ml de ácido metacloroperbenzoico (77% en agua). La solución se agita durante 1 hora en un baño de hielo y a continuación 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se añade una solución acuosa de tiosulfato de sodio y solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 10:1).

10 Rendimiento: 0,19 g (68% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 474/476 (cloro) [M+NH₄]⁺

15 Ejemplo 12



Metilamida del ácido 6-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico

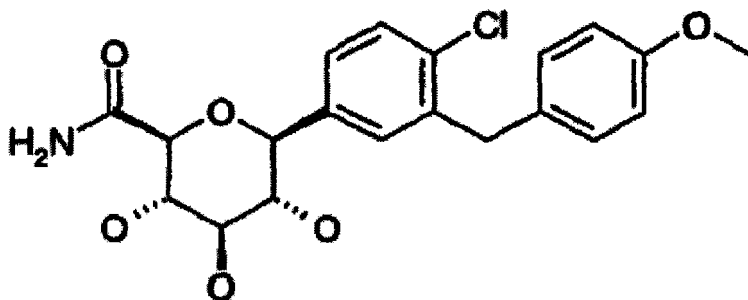
A una solución enfriada con hielo de 0,15 g de ácido 5-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-8-hidroxi-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-hexahidro-piran[3,4-b][1,4]dioxin-7-carboxílico en 2 ml de dimetilformamida, se añaden 0,13 g de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniotetrafluorborato. Después de agitar durante 15 minutos en el baño de hielo, se añaden 0,2 ml de una solución de dimetilamina en tetrahydrofurano (2 M) y 0,09 ml de diisopropiltilamina. Después de agitar durante 2 horas en el baño de hielo se añade solución acuosa de carbonato de potasio y se agita con acetato de etilo. Después de secar con sulfato de sodio se elimina el disolvente y el residuo se trata con 2,5 ml de ácido trifluoroacético (80% en agua). La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se neutraliza con potasa cáustica 4 M. La solución se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 15:1).

45 Rendimiento: 0,11 g (86% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 436/438 (cloro) [M+H]⁺

Análogamente al ejemplo 12 se obtienen los siguientes compuestos:

50 (1) amida del ácido 6-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico



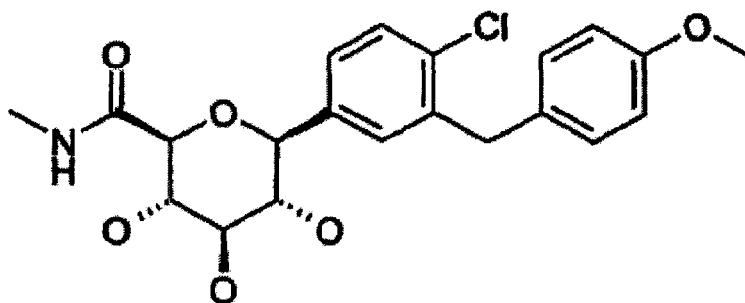
65 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 408/410 (cloro) [M+H]⁺

(2) metilamida del ácido 6-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico

5

10

15



20

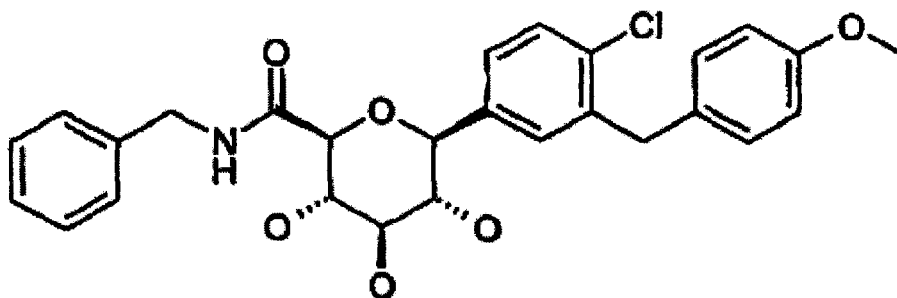
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 422/424 (cloro) [M+H]⁺

(3) bencilamida del ácido 6-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico

25

30

35



40

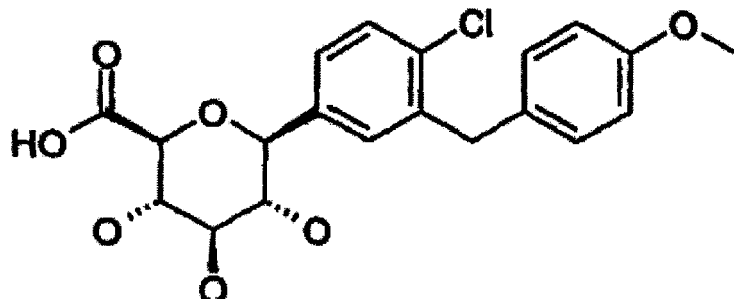
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 408/410 (cloro) [M+H]⁺

45

Ejemplo 13

50

55



60

Ácido 6-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico

65

A una solución enfriada con hielo de 0,33 g de 1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4[2,3-O-(2,3-dimetoxi-but-2,3-diil)-β-D-glucopiranos-1-il]-benzol en 6,6 ml de diclorometano se añaden 2 mg de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ilo xilo seguido de una solución de 76 mg de bromuro de potasio y 0,10 g de bromuro de tetrabutilamonio en 13,5 ml de

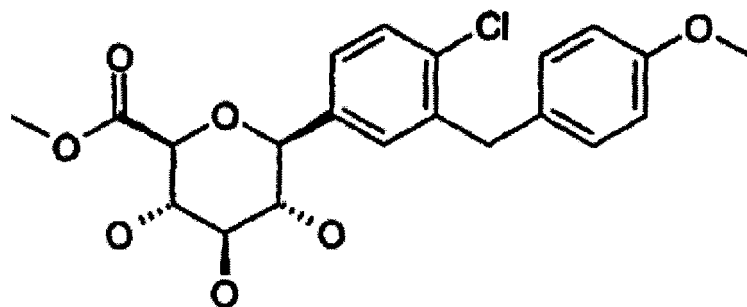
ES 2 299 047 T3

solución saturada de bicarbonato de sodio. Con fuerte agitación, se añade gota a gota 1,35 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, 0,65 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 1,8 ml de solución de hipoclorito de sodio (12% de cloro activo). Después de 1 y 2 horas de agitación, se añade cada vez todavía una solución de 0,25 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, 0,13 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 0,32 ml de solución de hipoclorito de sodio (12% de cloro activo). Después de otra hora en el baño de hielo se ajusta la solución con ácido clorhídrico 4 M a pH = 1 y se agita (1x) con diclorometano y acetato de etilo (3x). Después de secar con sulfato de sodio se elimina el disolvente y el residuo se trata con 4 ml de ácido trifluoroacético (80% en agua). La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se diluye con agua. La solución se concentra a sequedad, el residuo se mezcla con ácido clorhídrico 1 M y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el disolvente se elimina completamente.

Rendimiento: 0,16 g (60% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 426/428 (cloro) [M+NH₄]⁺

Ejemplo 14



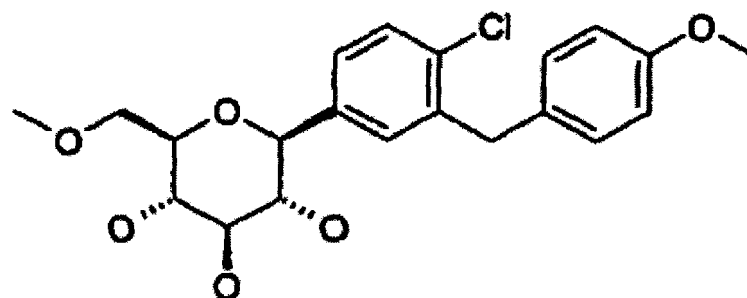
Ester metílico del ácido 6-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico

A una solución de 0,15 g del ácido 6-[4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico en 2 ml de dimetilformamida se añaden 90 mg de carbonato de potasio y la mezcla se agita 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 15 μ l de yoduro de metilo y la mezcla se agita durante la noche. A continuación se mezcla con agua y se agita con acetato de etilo. Después de secar con sulfato de sodio se elimina el disolvente y el residuo se cromatografía (diclorometano/metanol 1:0 -> 10:1).

Rendimiento: 0,07 g (47% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 440/442 (cloro) [M+NH₄]⁺

Ejemplo 15



ES 2 299 047 T3

1-cloro-2(4-metoxi-bencil)-4-(6-O-metil-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol

A una solución enfriada con hielo de 0,25 g de 1-cloro-2(4-metoxi-bencil)-4-(3,4-O-(2,3-dimetoxi-but-2,3-diil)-β-D-glucopiranos-1-il)-benzol, en 2 ml de diclorometano se añaden 73 μl de ácido tetrafluorbórico (42% en agua). A continuación se añaden gota a gota lentamente 0,25 ml de trimetilsilildiazometano en hexano (2 M). Después de 20 minutos de agitación en baño de hielo se añaden gota a gota todavía 0,13 ml, después de 20 minutos más, todavía 0,06 ml y después de otros 20 minutos, todavía 0,06 ml de trimetilsilildiazometano (2 M en hexano). Después de 30 minutos más, se diluye en un baño de hielo con agua y la solución se extrae con diclorometano. Después de secar con sulfato de sodio se elimina el disolvente y el residuo se trata con 2,5 ml de ácido trifluoroacético (80% en agua). La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se neutraliza con potasa cáustica 4 M. La solución se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El residuo se purifica con silicagel (diclorometano/metanol 1:0 -> 20:1).

Rendimiento: 0,10 g (50% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 426/428 (cloro) [M+NH₄]⁺

Análogamente a los ejemplos anteriormente citados, y otros procedimientos ya conocidos en la literatura, se obtienen también los siguientes compuestos:

No.	Estructura	No.	Estructura
(9)		(10)	
(11)		(12)	
(13)		(14)	

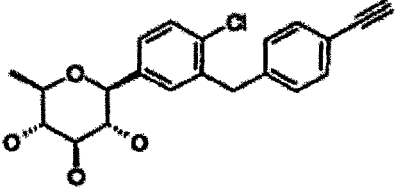
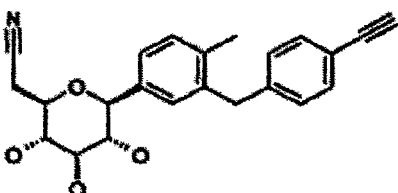
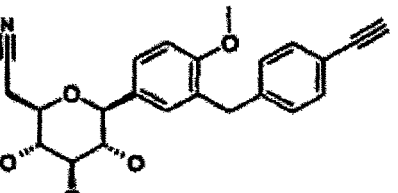
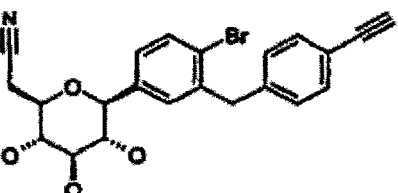
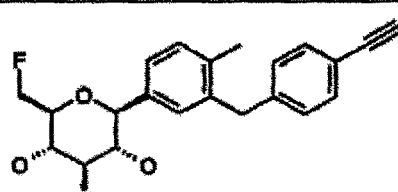
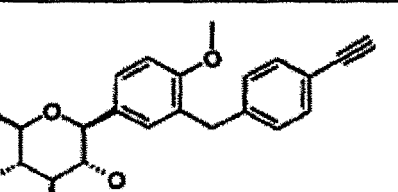
(Continuación)

No.	Estructura	No.	Estructura
(15)		(16)	
(17)		(18)	
(19)		(20)	
(21)		(22)	
(23)		(24)	
(25)		(26)	

(Continuación)

No.	Estructura	No.	Estructura
(27)		(28)	
(29)		(30)	
(31)		(32)	
(33)		(34)	
(35)		(36)	
(37)		(38)	
(39)		(40)	

(Continuación)

5	No.	Estructura	No.	Estructura
10	(41)		(42)	
15	(43)		(44)	
20	(45)		(46)	
25				
30				

35 A continuación se describen ejemplos de formas de administración, en donde la expresión “sustancia activa” significa uno o varios compuestos según la invención, con inclusión de sus sales. En el caso de las combinaciones descritas, con una o varias sustancias activas diferentes, la expresión “sustancia activa” comprende también las otras sustancias activas.

40 Ejemplo A

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

Composición

45 1 comprimido contiene:

50	Substancia activa	100,0 mg
	Lactosa	80,0 mg
	Almidón de maíz	34,0 mg
	Polivinilpirrolidona	4,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg
55		220,0 mg

Procedimiento de elaboración

60 La sustancia activa, la lactosa y el almidón se mezclan y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (ancho de malla 2,0 mm) y secar en una estufa de bandejas a 50°C, se tamiza de nuevo (ancho de malla 1,5 mm) y se mezcla el lubricante. La mezcla lista para prensar, se prensa en comprimidos.

65 Peso de los comprimidos: 220 mg

Diámetro: 10 mm biplanos, con bisel en ambas caras y ranura de partición en una de las caras.

ES 2 299 047 T3

Ejemplo B

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

5 *Composición*

1 comprimido contiene:

10	Substancia activa	150,0 mg
	Lactosa en polvo	89,0 mg
	Almidón de maíz	40,0 mg
	Ácido silícico coloidal	10,0 mg
	Polivinilpirrolidona	10,0 mg
15	Estearato de magnesio	1,0 mg
		300,0 mg

20 *Procedimiento de elaboración*

La sustancia activa mezclada con la lactosa, el almidón de maíz y el ácido silícico, se humedece con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona al 20%, y se pasa por un tamiz de 1,5 mm de ancho de malla.

25 Después de secar el granulado a 45°C, se tamiza de nuevo por el mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se obtienen los comprimidos.

30	Peso de los comprimidos:	300 mg
	Punzón:	10 mm, plano

Ejemplo C

35 *Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa*

Composición

40 1 cápsula contiene:

	Substancia activa	150,0 mg
	almidón de maíz seco	aprox. 180,0 mg
	lactosa en polvo	aprox. 87,0 mg
45	Estearato de magnesio	3,0 mg
	aprox.	420,0 mg

50 *Elaboración*

Se añaden los excipientes a la sustancia activa, se pasa por un tamiz de 0,75 mm de ancho de malla, y se mezcla homogéneamente en un aparato adecuado.

55 La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Contenido se la cápsula: aprox. 320 mg

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

60

65

ES 2 299 047 T3

Ejemplo D

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

5 *Composición*

1 supositorio contiene:

10	substancia activa	150,0 mg
	polietilenglicol 1500	550,0 mg
	polietilenglicol 6000	460,0 mg
	monoestearato de polioxi-etilensorbitano	840,0 mg
15		2000,0 mg

Elaboración

20 Después de fundir la masa de supositorios, se mezcla la sustancia activa uniformemente en ella, y la masa fundida se vierte en moldes previamente enfriados.

Ejemplo E

25

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición

30	Substancia activa	10,0 mg
	Ácido clorhídrico 0,01 N c.c.	
	Agua bidestilada hasta	2,0 ml

35

Elaboración

40 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N. se ajusta isotómicamente con sal común, se filtra estéril y se envasa en ampollas de 2 ml.

Ejemplo F

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición

50	Substancia activa	50,0 mg
	Ácido clorhídrico 0,01 N c.s.	
	Agua bidestilada hasta	10,0 ml

55

Elaboración

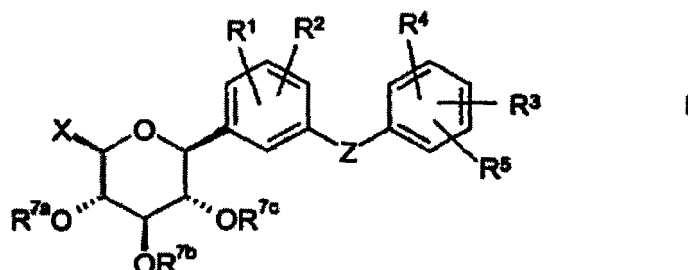
60 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se ajusta isotómicamente con sal común, se filtra estéril y se envasa en ampollas de 10 ml.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Fenilos sustituidos con D-xilopiranosilo, de fórmula general I



en la cual

R₁ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilcarbonilo, hetero-arilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)piperazin-1-ilcarbonilo, alcocicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalqueniloxilo de 5 a 7 átomos de carbono, ariloxilo, alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfinilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfonilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfinilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfonilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilsulfanilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, hidroxilo, ciano o nitro,

en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o completamente fluorados o pueden estar sustituidos una o dos veces con iguales o diferentes sustituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcóxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

en donde en los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos grupos metileno, independientemente entre sí, pueden estar sustituidos por O, S, CO, SO ó SO₂, y

en donde en los radicales N-heterocicloalquilo un grupo metileno puede estar sustituido por CO ó SO₂, y

R₂ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro, en donde los radicales alquilo pueden estar sustituidos una o más veces con flúor, o

en el caso de que R¹ y R² estén unidos a dos átomos de C vecinos entre sí del anillo de fenilo, R¹ y R² pueden estar unidos entre sí de tal forma que R¹ y R² conjuntamente formen un puente alquilenilo de 3 a 5 átomos de carbono ó un puente alquenileno de 3 a 5 átomos de carbono, el cual parcial o totalmente está fluorado o puede estar sustituido una o dos veces con iguales o diferentes sustituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcóxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y pueden estar sustituidos en uno o dos grupos metileno, independientemente entre sí, por O, S, CO, SO, SO₂ ó NR^N,

R₃ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)piperazin-1-ilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcocicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)piperazin-1-ilo, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilsulfonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, arilsulfonilamino, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalqueniloxilo de 5 a 7 átomos de carbono, ariloxilo, heteroariloxilo, alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfinilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilsulfonilo de 3 a 7 átomos de carbono,

ES 2 299 047 T3

de carbono, cicloalquenilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfinito de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilsulfonilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilsulfanilo, arilsulfinito, arilsulfonilo, amino, hidroxilo, ciano o nitro,

5 en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o completamente fluorados o pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

10 en donde en los radicales cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar substituidos uno o dos grupos metileno independientemente entre sí, por O, S, CO, SO ó SO₂, y

en donde en los radicales N-heterocicloalquilo un grupo metileno puede estar substituido por CO ó SO₂, y

15 R⁴ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono o metilo o metoxilo substituido con 1 a 3 átomos de flúor, o

20 en el caso de que R³ y R⁴ están unidos a dos átomos de C del anillo de fenilo, R³ y R⁴ pueden estar unidos entre sí de tal manera que R³ y R⁴ forman juntamente un puente alquilenilo de 3 a 5 átomos de carbono o alquenilenilo de 3 a 5 átomos de carbono, los cuales están parcial o totalmente fluorados o pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y en el cual uno o dos grupos metileno, independientemente entre sí, pueden estar substituidos por O, S, CO, SO, SO₂ ó NR^N,

25 R⁵ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, o metilo o metoxilo substituido con 1 a 3 átomos de flúor, y

R^N significan independientemente entre sí, H ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

30 L independientemente entre sí, se escoge del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetilo, trifluormetilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetoxilo, trifluormetoxilo y ciano,

R^{7a}, R^{7b},

35 R^{7c} independientemente entre sí, tienen un significado escogido del grupo formado por hidrógeno, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)carbonilo, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-carbonilo,

40 X significa hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, heteroarilo, heteroarilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, (arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, N-(alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilcarbonilamino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfonilamino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ariloxilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, heteroariloxilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfinito de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfonilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-sulfonilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-sulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilsulfanilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilsulfinito de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilsulfonilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilsulfanilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilsulfinito de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquenilsulfonilo de 5 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilcarbonilsulfanilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o ciano,

65 en donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden ser parcial o completamente fluorados o pueden ser una o dos veces substituidos con los mismos o diferentes substituyentes escogidos entre cloro, ciano, hidroxilo, mercapto, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y

ES 2 299 047 T3

en donde en los radicales cicloalquilo y cicloalqueno uno o dos grupos metileno independientemente entre sí pueden substituirse por O, S, CO, SO ó SO₂, y

en donde en los radicales N-heterocicloalquilo puede substituirse un grupo metileno por CO ó SO₂, y

en donde X no puede tener el significado de hidroximetilo,

Z es oxígeno, metileno, dimetilmetileno, difluormetileno o carbonilo;

en donde en los grupos arilo indicados entre la definición de los radicales antes citados, deben entenderse los grupos fenilo o naftilo, los cuales, independientemente entre sí, pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L; y

entre los grupos heteroarilo citados en la definición de los radicales indicados anteriormente, debe entenderse un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

o bien debe entenderse un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo o imidazolilo, en el cual se han substituido uno o dos grupos metino por átomos de nitrógeno,

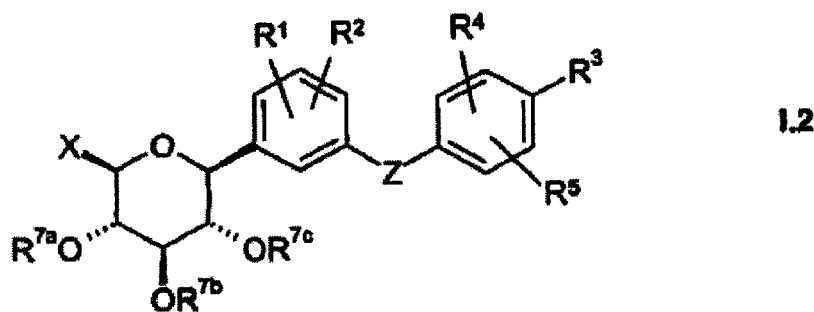
o debe entenderse un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en el cual de uno a tres grupos metino están substituidos por átomos de nitrógeno,

en donde los grupos heteroarilo antes citados, independientemente entre sí, pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L;

en donde entre los radicales N-heterocicloalquilo citados indicados en la definición de los radicales antes citados, hay que entender un anillo carbocíclico saturado, el cual presenta un grupo imino en el anillo, el cual puede presentar otro grupo imino eventualmente substituido, o un átomo O ó S en el anillo, y

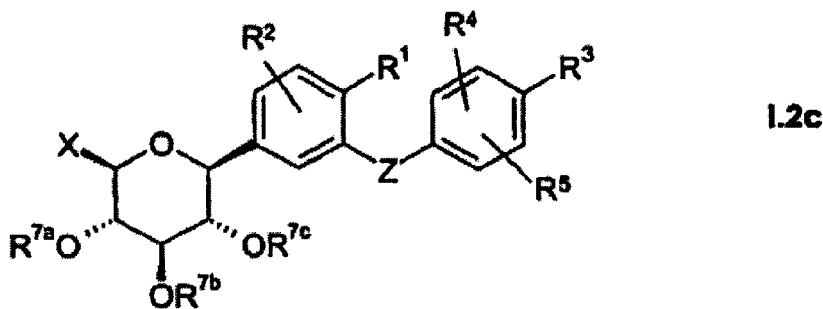
en donde, mientras no se diga otra cosa, los grupos alquilo antes citados pueden ser de cadena lineal o ramificada, sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles.

2. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según la reivindicación 1, **caracterizados** por la fórmula I.2



en donde R¹ a R⁵, X, Z, R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

3. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según la reivindicación 1, **caracterizados** por la fórmula I.2c



en donde R¹ a R⁵, X, Z, R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

ES 2 299 047 T3

4. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque

5 R¹ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono, alquiloxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono o ciano, en donde en los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos unidades metileno independientemente entre sí están substituidas por O ó CO, y los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar, parcial o totalmente, fluorados.

10 5. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque

15 R³ significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono o hidroxilo, en donde en los grupos cicloalquilo una o dos unidades metileno están substituidas independientemente entre sí, por O ó CO y los radicales alquilo pueden estar parcial o completamente fluorados.

20 6. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque

25 X significa hidrógeno, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)aminocarbonilo o alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde los radicales alquilo pueden estar fluorados una o varias veces, o pueden estar substituidos una vez con cloro o ciano, y X cuando significa alquilo de 2 ó más átomos de carbono, puede presentar un substituyente hidroxilo.

30 7. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque

X significa alquiloximetilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloximetilo de 3 a 7 átomos de carbono o ariloximetilo,

35 en donde con el nombre de arilo hay que entender el grupo fenilo o naftilo, en particular fenilo, el cual puede estar substituido una o dos veces con iguales o diferentes radicales L, estando L definido según la reivindicación 1.

8. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque

40 X significa mercaptometilo, alquilsulfanilmétilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilcarbonilsulfanilmétilo de 1 a 4 átomos de carbono.

9. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque

45 X significa clorometilo, bromometilo, yodometilo, alquilsulfoniloximetilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilsulfoniloximetilo o arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-sulfoniloximetilo,

50 en donde los radicales alquilo anteriormente citados pueden estar parcial o completamente fluorados o pueden estar una o dos veces clorados y en donde los grupos arilo anteriormente citados pueden estar substituidos una o dos veces con iguales o diferentes radicales L, en donde L está de preferencia escogido entre el grupo flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, difluormetilo, trifluormetilo y ciano.

55 10. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizados** porque

R² significa hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxilo, etoxilo o metilo.

60 11. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizados** porque

R⁴ y R⁵ independientemente entre sí, significan hidrógeno o flúor.

65 12. Fenilos substituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizados** porque

Z significa oxígeno o metileno.

13. Fenilos sustituidos con D-xilopiranosilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizados** porque

5 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} independientemente entre sí, significan hidrógeno, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)oxicarbonilo, (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)carbonilo, o bezoilo, de preferencia hidrógeno.

14. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10 15. Medicamento que contiene un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, ó una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 14, junto eventualmente con una o varias sustancias de carga inertes y/o compuestos diluyentes.

15 16. Empleo por lo menos de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, ó una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 14, para la preparación de un medicamento, el cual es apropiado para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones de salud, sobre las cuales puede influirse mediante la inhibición del cotransportador de la glucosa dependiente del sodio, SGLT.

20 17. Empleo por lo menos de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, ó una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 14, para la preparación de un medicamento, el cual es apropiado para el tratamiento o profilaxis de enfermedades del metabolismo.

25 18. Empleo según la reivindicación 17, **caracterizado** porque la enfermedad del metabolismo se escoge del grupo compuesto por la diabetes mellitus tipo 1 y/o tipo 2, complicaciones diabéticas, acidosis o cetosis metabólica, hipoglicemia reactiva, hiperinsulinemia, trastornos del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferente génesis, aterosclerosis y enfermedades afines, adiposidad, hipertensión sanguínea, fallo cardíaco crónico, edemas, hiperuricemia.

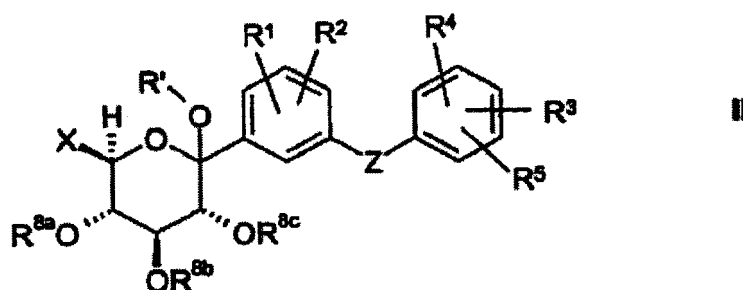
30 19. Empleo por lo menos de un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 13, ó una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 14, para la preparación de un medicamento para la inhibición del cotransportador de la glucosa dependiente del sodio, SGLT.

35 20. Empleo por lo menos de un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 13, ó una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 14, para la preparación de un medicamento para la inhibición de la degeneración de las células pancreáticas beta, y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas beta.

40 21. Empleo por lo menos de un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 13, ó una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 14, para la preparación de diuréticos y/o antihipertensivos.

45 22. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 15, **caracterizado** porque se incorpora por un camino no químico, un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 13, ó una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 14, a una o varias sustancias de carga inertes y/o agentes de dilución.

50 23. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** porque un compuesto de fórmula general II



en el cual

65 R^1 significa H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)carbonilo, (alquilo de 1 a 18 átomos de carbono)oxicarbonilo, arilcarbonilo o aril-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-carbonilo, en donde los grupos alquilo o arilo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno;

R^{8a} , R^{8b} ,

ES 2 299 047 T3

R^{8c} independientemente entre sí, tienen los significados indicados para los radicales R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , un grupo bencilo o un grupo $R^aR^bR^cSi$ ó un grupo cetal o acetal, en particular un grupo alquiliden- o arilalquiliden-cetal o -acetal, en donde dos radicales vecinos R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} pueden formar cada vez un grupo cíclico cetal o acetal o un puente 1,2-di(alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono)-1,2-di(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-etileno, en donde el puente etileno citado juntamente con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono pertenecientes del anillo piranosa forma un anillo de dioxano sustituido, en particular un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono)-1,4-dioxano, y en donde los grupos alquilo, arilo y/o bencilo pueden estar sustituidos una o varias veces con halógeno o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y los grupos bencilo pueden estar sustituidos también con un grupo di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)amino; y

R^a , R^b , R^c , independientemente entre sí, significan alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo o arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde los grupos arilo o alquilo pueden estar sustituidos una o varias veces con halógeno;

en donde, entre los radicales precedentemente citados en la definición deben entenderse los citados grupos arilo, grupos fenilo o naftilo, de preferencia, los grupos fenilo;

y X , Z , R^1 a R^5 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 13,

se hace reaccionar con un agente de reducción en presencia de un ácido, en donde los grupos protectores eventualmente presentes se escinden simultáneamente o posteriormente,

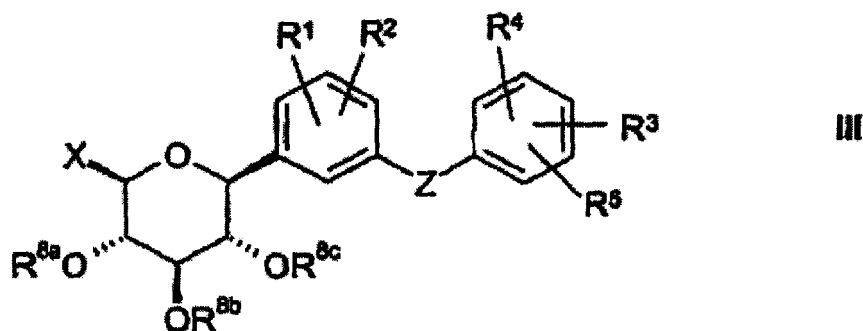
en caso necesario, un radical protector utilizado en las reacciones descritas precedentemente, se escinde de nuevo y/o

en caso deseado un compuesto de fórmula general I así obtenido, se derivatiza selectivamente en un grupo hidroxilo o éste es sustituido y/o

en caso deseado, un compuesto de fórmula general I así obtenido, se separa en sus estereoisómeros y/o

en caso deseado, un compuesto de fórmula general I así obtenido, se convierte en sus sales fisiológicamente compatibles.

24. Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 13, en la cual R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} significan hidrógeno, **caracterizado** porque en un compuesto de fórmula general III



en la cual

R^{8a} , R^{8b} ,

R^{8c} independientemente entre sí, tienen los significados indicados para los radicales R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , un grupo bencilo o un grupo $R^aR^bR^cSi$ ó un grupo cetal o acetal, en particular un grupo alquilidencetal o arilalquilidencetal o acetal, en donde dos radicales vecinos R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} pueden formar cada vez un grupo cíclico cetal o acetal o un puente 1,2-di(alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono)-1,2-di(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-etileno, en donde el citado puente etileno juntamente con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono pertenecientes al anillo de piranosa forma un anillo de dioxano sustituido, en particular un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono)-1,4-dioxano, y en donde los grupos alquilo, arilo y/o bencilo pueden estar sustituidos una o varias veces con halógeno o alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, y los grupos bencilo pueden estar sustituidos también con un grupo di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)amino; y en donde por lo menos uno de los radicales R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , no significa hidrógeno; y

R^a , R^b , R^c , independientemente entre sí, significan alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo o arilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde los grupos alquilo o arilo pueden estar sustituidos una o varias veces con halógeno;

ES 2 299 047 T3

en donde, entre los radicales precedentemente citados en la definición deben entenderse los citados grupos arilo, como grupos fenilo o naftilo, de preferencia, grupos fenilo;

5 y los radicales X, Z, R¹ a R⁵, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 13,

los radicales R^{8a}, R^{8b} ó respectivamente R^{8c}, que no significan hidrógeno, se eliminan, y

en caso necesario, un radical de protección empleado en las reacciones antes descritas, es escindido de nuevo y/o

10 en caso deseado, el compuesto de fórmula general I así obtenido se derivatiza selectivamente en un grupo hidroxilo o éste es substituido y/o

en caso deseado, el compuesto de fórmula general I así obtenido se separa en sus estereoisómeros y/o

15 el compuesto de fórmula general I así obtenido, se convierte en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65