



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 059**

51 Int. Cl.:
C07H 17/02 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04764316 .8**
96 Fecha de presentación : **20.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1660509**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Glucopiranosiloxi-pirazoles, medicamentos que contienen a estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación.**

30 Prioridad: **26.08.2003 DE 103 39 549**
18.12.2003 DE 103 59 960

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2009

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

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

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

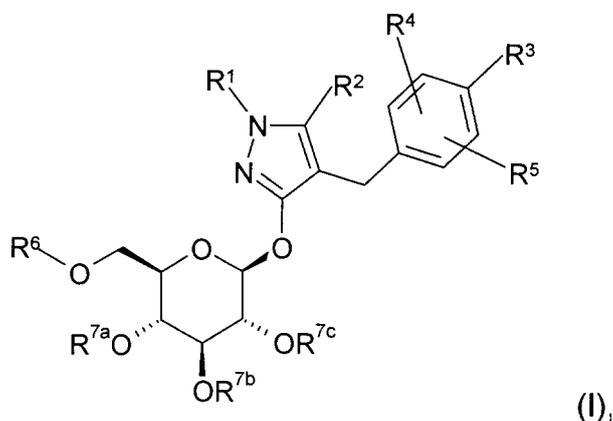
ES 2 322 059 T3

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

Glucopiranosiloxi-pirazoles, medicamentos que contienen a estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación.

Objeto de la presente invención son glucopiranosiloxi-pirazoles de la fórmula general I



en la que los restos R^1 hasta R^6 y R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} se definen más adelante, incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales. Un objeto adicional de esta invención se refiere a medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I según la invención, así como al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades metabólicas. Adicionalmente, son objetos de esta invención procedimientos para la preparación de un medicamento, así como de un compuesto según la invención.

En la bibliografía se proponen compuestos que poseen una acción inhibitoria sobre el co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT2, para el tratamiento de enfermedades, en especial de la diabetes.

A partir de las memorias descriptivas internacionales WO 02/36602, WO 02/088157, WO 01/16147, WO 02/05373, WO 02/068439, WO 02/068440 y WO 02/098893, se conocen derivados de glucopiranosiloxi-pirazol, así como su preparación y su posible actividad como inhibidores de SGLT2.

Misión de la invención

La presente invención tiene como misión revelar nuevos derivados de glucopiranosiloxi-pirazol, en especial los que poseen una actividad en relación con el co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT, en particular, el SGLT2. Una misión adicional de la presente invención consiste en la revelación de derivados de glucopiranosiloxi-pirazol que poseen, *in vitro* y/o *in vivo*, una acción inhibitoria contra el co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT2 aumentada en comparación con glucopiranosiloxi-pirazoles conocidos, de estructura similar, y/o propiedades farmacológicas mejoradas.

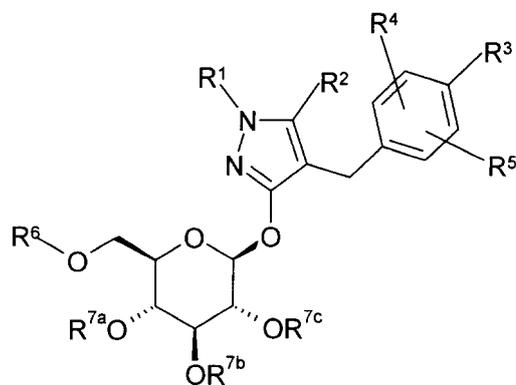
Adicionalmente, es misión de la presente invención poner a punto nuevos medicamentos adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades metabólicas, en especial, de la diabetes.

Igualmente, es misión de esta invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención.

El especialista reconocerá misiones adicionales de la presente invención sobre la base de las realizaciones precedentes y posteriores.

Objeto de la invención

Un primer objeto de la presente invención son glucopiranosiloxi-pirazoles de la fórmula general I



(I),

en los que

R¹ significa tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuranil-alquilo-(C₁₋₃), tetrahidropiranil-alquilo-(C₁₋₃), pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, o

un grupo pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, en los que en los tres últimos grupos citados, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo-(C₁₋₄), formilo, alquil-(C₁₋₄)-carbonilo, alquil-(C₁₋₄)-sulfonilo, ciano, aminocarbonilo, (alquil-(C₁₋₄))-aminocarbonilo, di-(alquil-(C₁₋₄))-aminocarbonilo o (alquil-(C₁₋₄))-oxicarbonilo, y

R² significa alquilo-(C₁₋₄), un grupo alquilo-(C₁₋₄) sustituido con 1 hasta 3 átomos de flúor, o cicloalquilo-(C₃₋₆), y

R³ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-(C₁₋₆), alqueno-(C₂₋₆), alquino-(C₂₋₆), cicloalquilo-(C₃₋₆), cicloalquiliden-(C₃₋₆)-metilo, alcoxi-(C₁₋₆), cicloalquil-(C₃₋₆)-oxi, cicloalquil-(C₃₋₆)-alcoxi-(C₁₋₃), arilo, aril-alquilo-(C₁₋₃), heteroarilo, heteroaril-alquilo-(C₁₋₃), ariloxi, aril-alquilo-(C₁₋₃)-oxi, un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 hasta 3 átomos de flúor, un grupo alquilo-(C₂₋₄) o alcoxi-(C₂₋₄) sustituido con 1 hasta 5 átomos de flúor, un grupo alquilo-(C₁₋₄) sustituido con un grupo ciano, un grupo alquilo-(C₁₋₄) sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alquil-(C₁₋₃)-oxi, un grupo ciano, carboxi, alcoxi-(C₁₋₃)-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil-(C₁₋₃)-amino)-carbonilo, di-(alquil-(C₁₋₃))-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(alquil-(C₁₋₃))-piperazin-1-il-carbonilo, nitrógeno, amino, alquil-(C₁₋₃)-amino, di-(alquil-(C₁₋₃))-amino, (alquil-(C₁₋₄))-carbonilamino, alquil-(C₁₋₄)-sulfonilamino, aril-sulfonilamino, aril-alquilo-(C₁₋₃)-sulfonilamino, alquil-(C₁₋₄)-sulfanilo, alquil-(C₁₋₄)-sulfinilo, alquil-(C₁₋₄)-sulfonilo, aril-sulfenilo, aril-sulfinilo o aril-sulfonilo, o

posee un significado seleccionado del Grupo A, y

R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo-(C₁₋₃), alcoxi-(C₁₋₃), o un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 hasta 3 átomos de flúor, o

R³ junto con R⁴, siempre que estén unidos a átomos de carbono adyacentes, puede significar también un grupo alqueno-(C₃₋₅) de cadena lineal, un puente metileno-dioxi o difluorometileno-dioxi, y

R⁶, R^{7a}

R^{7b}, R^{7c} poseen, independientemente entre sí, un significado seleccionado del grupo hidrógeno, (alquil-(C₁₋₁₈))-carbonilo, (alquil-(C₁₋₁₈))-oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil-(C₁₋₃))-carbonilo,

A seleccionado del grupo formado por los grupos tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidropiran-3-il-oxi, tetrahidropiran-4-il-oxi, tetrahidrofuranil-alcoxi-(C₁₋₃), tetrahidropiranil-alcoxi-(C₁₋₃), pirrolidin-3-il-oxi, piperidin-3-il-oxi, piperidin-4-il-oxi, y

pirrolidin-3-il-oxi, piperidin-3-il-oxi y piperidin-4-il-oxi, en donde en los tres grupos mencionados en último lugar el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con alquilo-(C₁₋₄), formilo, alquil-(C₁₋₄)-carbonilo, alquil-(C₁₋₄)-sulfonilo, ciano, aminocarbonilo, (alquil-(C₁₋₄))-aminocarbonilo, di-(alquil-(C₁₋₄))-aminocarbonilo o (alquil-(C₁₋₄))-oxicarbonilo,

ES 2 322 059 T3

en los que, en la definición de los restos anteriormente mencionados, bajo los grupos arilo citados se debe entender grupos fenilo o naftilo que, de manera independiente entre ellos, pueden estar mono-o disustituidos con R_h , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y R_h significa flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-(C_{1-3}), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi-(C_{1-3}), difluorometoxi, trifluorometoxi o ciano,

5 bajo los grupos heteroarilo citados en la definición de los restos anteriormente mencionados se deben entender un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

10 o se debe entender un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en los que uno o dos grupos metino están sustituidos con átomos de nitrógeno,

o se debe entender un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en los que uno hasta tres grupos metino están sustituidos con átomos de nitrógeno,

15 o un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en el que uno hasta tres grupos metino están sustituidos con átomos de nitrógeno,

en donde los grupos heteroarilo anteriormente mencionados pueden estar mono-o disustituidos con R_h , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y R_h se define como se ha hecho anteriormente,

20 en donde, siempre que no se establezca lo contrario, los citados grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada,

25 sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en especial, sus sales fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención y sus sales fisiológicamente aceptables poseen varias propiedades farmacológicas, en especial, una acción inhibitoria sobre el co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT, en particular, SGLT2. Adicionalmente, los compuestos según la invención pueden tener una acción inhibitoria sobre el co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT1. Comparados con una posible acción inhibitoria sobre SGLT1, los compuestos según la invención inhiben, preferentemente, SGLT2 de manera selectiva.

35 Objeto de la presente invención son también las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Un objeto adicional de esta invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable según la invención, además de, eventualmente, uno o múltiples vehículos y/o diluyentes inertes.

45 Es también objeto de esta invención el uso de al menos un compuesto según la invención, o de una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo, para la preparación de un medicamento que sea adecuado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o trastornos sobre los que se puede influir mediante la inhibición del co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT, en particular, SGLT2.

Un objeto adicional de esta invención es el uso de al menos un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

50 Un objeto adicional de esta invención es el uso de al menos un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para inhibir el co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT, en particular, SGLT2.

55 Un objeto adicional de esta invención es un procedimiento para la preparación de un medicamento según la invención, caracterizado porque se procesa, por vías no químicas, un compuesto según la invención en uno o múltiples vehículos y/o diluyentes inertes.

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

60 a) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en los que R^1 es como se ha definido anteriormente, pero que no significa hidrógeno,

65

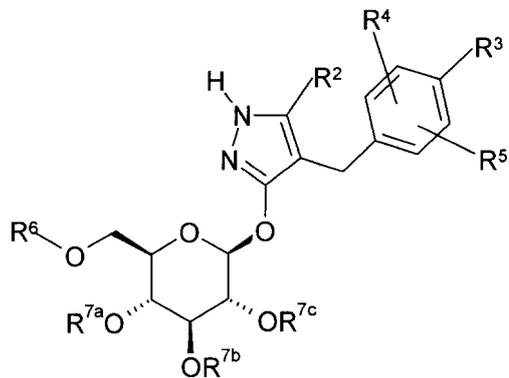
ES 2 322 059 T3

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

5

10

15



(II),

20 en el que

R² hasta R⁶, así como R^{7a}, R^{7b}, y R^{7c} son como se han definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula general

25



(III)

en el que

30

R^{1'} posee los significados mencionados inicialmente para R¹, y Z¹ representa un grupo de salida, o

b) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en los que R³ representa, alcoxi-(C₁₋₆) eventualmente sustituido, cicloalquil-(C₃₋₆)-oxi, cicloalquil-(C₃₋₅)-alcoxi-(C₁₋₃), o un significado seleccionado del Grupo A, que se define como se ha mencionado anteriormente,

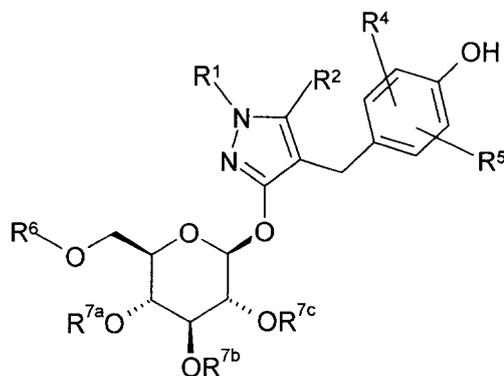
35

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

40

45

50



(IV),

en el que

55

R¹, R² y R⁴ hasta R⁶, así como R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} son como se han definido inicialmente,

con un compuesto de la fórmula general

60



(V)

en el que

65

R^{3'} representa alcoxi-(C₁₋₆) eventualmente sustituido, cicloalquil-(C₃₋₆)-oxi, cicloalquil-(C₃₋₅)-alcoxi-(C₁₋₃), o un significado seleccionado del Grupo A, que se define como se ha hecho anteriormente, y Z² significa un grupo de salida, preferentemente un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, un grupo sulfonilo, por ejemplo, un grupo metano-sulfonilo o p-tolueno-sulfonilo, o un grupo hidroxilo, y

ES 2 322 059 T3

tras la realización de la etapa a) o b), y en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, obtenido de esta forma, en el que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, se convierte por acilación en un correspondiente grupo acilo de la fórmula general I, y/o

5 en caso necesario, se vuelve a separar un resto protector utilizado en las reacciones anteriormente descritas, y/o

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

10 un compuesto de la fórmula general I, obtenido de esta forma, se convierte en sus sales, en especial para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

15 En tanto no se especifique lo contrario, los grupos, restos y sustituyentes, en especial R¹ hasta R⁶, así como R^{7a}, R^{7b} y R^{7c}, poseen los significados indicados anteriormente y a continuación.

Si en un compuesto aparecen restos, sustituyentes o grupos múltiples veces, éstos pueden tener significados iguales o diferentes.

20 La designación arilo, utilizada tanto anterior como posteriormente, por ejemplo, en los grupos R¹, R³, R⁶, R^{7a}, R^{7b} y R^{7c}, significa, preferentemente, fenilo. Según la definición general y en tanto no se especifique lo contrario, el grupo arilo, en especial el grupo fenilo, puede estar sustituido una o dos veces con restos R_h iguales o diferentes.

25 Los compuestos según la invención, de acuerdo con una primera forma de realización de esta invención, se pueden describir por la fórmula general I, en la que

R¹ significa tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, un grupo tetrahidrofuranil-alquilo-(C₁₋₃), tetrahidropiranil-alquilo-(C₁₋₃), pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, o

30 un grupo pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, en donde, en los tres grupos mencionados en último lugar, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo-(C₁₋₄), formilo, alquil-(C₁₋₄)-carbonilo, alquil-(C₁₋₄)-sulfonilo, ciano, aminocarbonilo, (alquil-(C₁₋₄))-aminocarbonilo, di-(alquil-(C₁₋₄))-aminocarbonilo o (alquil-(C₁₋₄))-oxicarbonilo, y

35 los demás restos R² hasta R⁶, así como R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} son como se han definido anteriormente,

incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

40 Significados preferidos del resto R¹ son tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuranil-metilo y tetrahidropiranil-metilo. Significados muy especialmente preferidos son, en este caso, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo y tetrahidrofuran-2-il-metilo.

45 Significados preferidos del resto R³ son hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 2-cian-2-propilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidropiran-3-il-oxi, tetrahidropiran-4-il-oxi, tetrahidrofuranil-metil-oxi, tetrahidropiranil-metil-oxi, metil-sulfanilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, ciclopropiliden-metilo, etinilo, fenilo, fluorofenilo, piridilo y metil-tiazolilo. Significados muy especialmente preferidos son, en este caso, flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, en especial, etilo.

Significados preferidos del resto R⁴ son hidrógeno y flúor, en especial, hidrógeno.

55 Si el grupo R¹ tiene el significado de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, el átomo de nitrógeno está, preferentemente, sustituido de la forma indicada.

60 Según una variante, se prefieren también aquellos compuestos en los que el grupo fenilo, que porta los sustituyentes R³, tiene al menos un sustituyente R⁴ y/o R⁵ adicional, diferente de hidrógeno. De acuerdo con esta variante, se prefieren especialmente aquellos compuestos que poseen un sustituyente R⁴ con el significado de flúor.

Significados preferidos del resto R⁵ son hidrógeno y flúor.

De acuerdo con la invención, significados preferidos del resto R² son metilo y trifluorometilo, en especial, metilo.

65 De acuerdo con la invención, el resto R⁶ significa, preferentemente, hidrógeno, alquil-(C₁₋₈)-oxicarbonilo o alquil-(C₁₋₈)-carbonilo, en especial, H o (alquil-(C₁₋₆))-oxicarbonilo, de forma especialmente preferida H, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

ES 2 322 059 T3

Los sustituyentes R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} significan, independientemente entre sí, preferentemente, hidrógeno o (alquil- (C_{1-18}))-carbonilo, en especial, hidrógeno o (alquil- (C_{1-8}))-carbonilo, de forma especialmente preferida, hidrógeno, metil-carbonilo o etil-carbonilo. De forma muy especialmente preferida, R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} significan hidrógeno.

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

10 De acuerdo con la invención, se prefieren compuestos de la fórmula general I en los que

R^1 significa tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuranil-metilo o tetrahidropiranil-metilo, o

15 R^2 significa metilo o trifluorometilo,

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 2-ciano-2-propilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidropiran-3-il-oxi, tetrahidropiran-4-ilo-oxi, tetrahidrofuranil-metil-oxi, tetrahidropiranil-metil-oxi, metilsulfanilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, ciclopropiliden-metilo, etnilo, fenilo, fluorofenilo, piridilo o metil-tiazolilo, y

R^4 significa hidrógeno o flúor, o

25 R^3 , junto con R^4 , siempre que estén unidos a átomos de carbono adyacentes, puede significar también un puente 1,3-propileno, metilen-dioxi o difluorometilen-dioxi, y

R^5 significa hidrógeno, y

30

R^6 significa hidrógeno, (alquil- (C_{1-8}))-oxicarbonilo o alquil- (C_{1-8}) -carbonilo,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

35

De acuerdo con la invención, se prefieren especialmente compuestos de la fórmula general I en los que

R^1 significa tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidrofuran-2-il-metilo, o

40 R^2 significa metilo,

R^3 significa metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidropiran-4-ilo-oxi o tetrahidrofuranil-metiloxi,

45 R^4 significa hidrógeno o flúor,

R^5 significa hidrógeno, y

R^6 significa hidrógeno, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,

50

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

55 De acuerdo con la invención, se prefieren de manera muy especial compuestos de la fórmula general I en los que significan

R^1 tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^2 metilo,

60

R^3 metilo, etilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R^4 hidrógeno o flúor,

65 R^5 hidrógeno,

R^6 hidrógeno, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, y

ES 2 322 059 T3

R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} hidrógeno,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5 Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I se seleccionan del grupo:

(a) 1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol;

10 (b) 1-(tetrahidropiran-4-il)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol;

(c) 1-(tetrahidropiran-4-il)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol,

15 así como sus derivados en los que R⁶ posee un significado, según la invención, diferente de hidrógeno, en especial en los que R⁶ significa etoxicarbonilo o metoxicarbonilo,

 incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

20 A continuación, se definirán de manera más detallada los conceptos que se han utilizado anteriormente y en lo sucesivo para la descripción de los compuestos según la invención.

 La designación halógeno se refiere a un átomo seleccionado del grupo formado por F, Cl, Br e I, en especial, F, Cl y Br.

25 La designación alquilo-(C_{1-n}), en donde n puede tener un valor de 2 hasta 8, significa un grupo de hidrocarburos saturado, ramificados o de cadena lineal, con 1 hasta n átomos de C. Ejemplos de estos grupos comprenden metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.

30 La designación alquilenilo-(C_{1-n}), en donde n puede tener un valor de 2 hasta 8, significa un puente de hidrocarburos saturados, ramificados o de cadena lineal, con 1 hasta n átomos de C. Ejemplos de estos grupos comprenden metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), 1-metil-etileno (-CH(CH₃)-CH₂-), 1,1-dimetil-etileno (-C(CH₃)₂-CH₂-), n-prop-1,3-ileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-metil-prop-1,3-ileno (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 2-metil-prop-1,3-ileno (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), etc, así como las correspondientes formas especulares.

 La expresión alqueniilo-(C_{2-n}), en donde n posee un valor de 3 hasta 6, designa un grupo de hidrocarburos ramificados o de cadena lineal, con 2 hasta 6 átomos de C y un doble enlace C=C. Ejemplos de estos grupos comprenden vinilo, 1-propeniilo, 2-propeniilo, iso-propeniilo, 1-buteniilo, 2-buteniilo, 3-buteniilo, 2-metil-1-propeniilo, 1-penteniilo, 2-penteniilo, 3-penteniilo, 4-penteniilo, 3-metil-2-buteniilo, 1-hexeniilo, 2-hexeniilo, 3-hexeniilo, 4-hexeniilo, 5-hexeniilo, etc.

40 La expresión alquiniilo-(C_{2-n}), en donde n tiene un valor de 3 hasta 6, designa un grupo de hidrocarburos ramificados o de cadena lineal, con 2 hasta n átomos de C y un triple enlace C≡C. Ejemplos de estos grupos comprenden etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, isopropinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-metil-1-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.

 La expresión alcoxi-(C_{1-n}) designa un grupo alquil-(C_{1-n})-O, en donde alquilo-(C_{1-n}) se define como anteriormente. Ejemplos de estos grupos comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, iso-pentoxi, neo-pentoxi, terc-pentoxi, n-hexoxi, isohexoxi, etc.

50 La expresión alquil-(C_{1-n})-carbonilo designa un grupo alquil-(C_{1-n})-C(=O), en donde alquilo-(C_{1-n}) se define como anteriormente. Ejemplos de estos grupos comprenden metil-carbonilo, etil-carbonilo, n-propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, n-butil-carbonilo, isobutil-carbonilo, sec-butil-carbonilo, terc-butil-carbonilo, n-pentil-carbonilo, isopentil-carbonilo, neopentil-carbonilo, terc-pentil-carbonilo, n-hexil-carbonilo, iso-hexil-carbonilo, etc.

55 La expresión cicloalquilo-(C_{3-n}) designa un grupo mono-, bi-, tri- o espiro-carbocíclico saturado, con 3 hasta n átomos de C. Ejemplos de estos grupos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclododecilo, biciclo[3.2.1.]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc. Preferentemente, la expresión cicloalquilo-(C₃₋₇) comprende grupos monocíclicos saturados.

60 La expresión cicloalqueniilo-(C_{5-n}) designa un grupo mono-, bi-, tri- o espiro-carbocíclico monoinsaturado, con 5 hasta n átomos de C. Ejemplos de estos grupos comprenden ciclopenteniilo, ciclohexeniilo, ciclohepteniilo, cicloocteniilo, ciclónonenilo, etc.

65 La expresión cicloalquil-(C_{3-n})-oxi designa un grupo cicloalquil-(C_{3-n})-O, en el que cicloalquilo-(C_{3-n}) se define como anteriormente. Ejemplos de estos grupos comprenden ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi, ciclohexil-oxi, cicloheptil-oxi, etc.

ES 2 322 059 T3

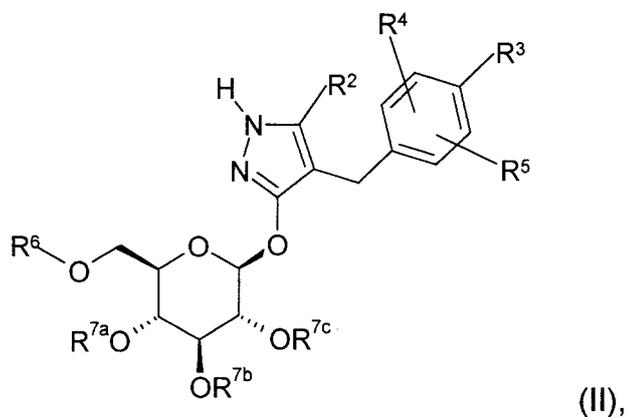
La expresión cicloalquil-(C_{3-n})-carbonilo designa un grupo cicloalquil-(C_{3-n})-C(=O), en donde cicloalquilo-(C_{3-n}) se define como anteriormente.

La forma de escritura utilizada tanto anterior como posteriormente, en la que un grupo fenilo representa un enlace de un sustituyente en el centro del anillo fenilo, significa, en tanto no se estipule lo contrario, que este sustituyente puede estar unido a cualquier posición libre, portadora de un átomo H, del anillo fenilo.

Los compuestos según la invención se pueden obtener, en principio, por procedimientos de síntesis conocidos. Preferentemente, los compuestos se obtienen según los procedimientos de preparación según la invención que, a continuación, se describen de forma más detallada:

a) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R¹ se define como se ha hecho inicialmente:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



en el que

R² hasta R⁶, así como R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} se definen como se ha mencionado inicialmente, con un compuesto de la fórmula general



en el que

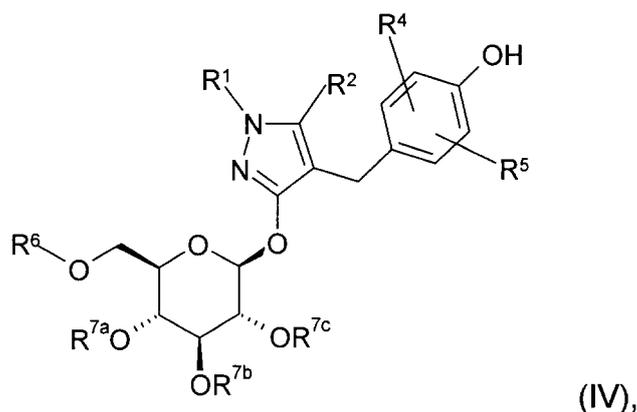
R^{1'} posee los significados mencionados inicialmente para R¹, y Z¹ significa un grupo de salida tal como un átomo halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, un grupo sulfonilo tal como un grupo metano-sulfonilo o p-tolueno-sulfonilo, o un grupo hidroxilo.

De manera conveniente, la reacción tiene lugar en un disolvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, eventualmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico o terc-butolato de potasio, a temperaturas entre 20°C y 160°C.

Con un compuesto de la fórmula general III, en el que Z¹ representa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un medio deshidratante, preferentemente, en presencia de una fosfina y un derivado de ácido azodicarboxílico tal como, por ejemplo, trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azodicarboxílico, más convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno o éter dietílico de etilenglicol, o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -50 y 150°C, preferentemente, sin embargo, a temperaturas entre -20 y 80°C.

b) Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en los que R³ representa alcoxi-(C₁₋₆) eventualmente sustituido, cicloalquil-(C₃₋₆)-oxi, cicloalquil-(C₃₋₅)-alcoxi-(C₁₋₃), o tiene un significado seleccionado del Grupo A, que se define como se ha hecho anteriormente:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



20 en el que

R^1 , R^2 y R^4 hasta R^6 , así como R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} se definen como al comienzo, con un compuesto de la fórmula general



en el que

30 $R^{3'}$ representa alcoxi-(C_{1-6}) eventualmente sustituido, cicloalquil-(C_{3-6})-oxi, cicloalquil-(C_{3-5})-alcoxi-(C_{1-3}), o tiene un significado seleccionado del Grupo A, que se define como se ha mencionado anteriormente, y Z^2 representa un grupo de salida tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, un grupo sulfonyloxi, por ejemplo, un grupo metano-sulfonyloxi o p-tolueno-sulfonyloxi, o un grupo hidroxilo.

35 La reacción tiene lugar, convenientemente, en un disolvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo, tolueno, tetrahydrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidiona, eventualmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico o terc-butolato de potasio, a temperaturas entre 20°C y 160°C.

40 Con un compuesto de la fórmula general V, en el que Z^2 representa un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un medio deshidratante, preferentemente, en presencia de una fosfina y un derivado de ácido azocarboxílico tal como, por ejemplo, trifenilfosfina/éster dietílico de ácido azocarboxílico y, de manera más conveniente, en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, dioxano, tolueno o éter dietílico de etilenglicol, o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -50 y 150°C, preferentemente, sin embargo, a temperaturas entre -20 y 80°C.

45 Si se obtiene, de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula general I en el que R^6 representa un átomo de hidrógeno, se le puede convertir, por acilación, por ejemplo, por acilación en presencia de una base tal como piridina, colidina, trietilamina o N-etil-diisopropilamina, en un compuesto en el que R^6 represente un grupo (alquil-(C_{1-18}))-carbonilo, un grupo (alquil-(C_{1-18}))-oxicarbonilo, un grupo arilcarbonilo o un grupo aril-(alquil-(C_{1-3}))-carbonilo. Como agente de acilación se toman especialmente en consideración los correspondientes derivados de acilo activados tales como cloruros ácidos o anhídridos.

50 En las reacciones anteriormente descritas, es posible eventualmente proteger los grupos reactivos presentes, tales como grupos hidroxilo, amino, alquilamino o imino, durante la reacción con grupos protectores habituales, que se separan nuevamente después de la reacción.

55 Por ejemplo, como restos protectores se consideran, para un grupo hidroxilo, los grupos trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropirranilo.

60 Como restos protectores para un grupo amino, alquilamino o imino se consideran, por ejemplo, los grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxi-carbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo.

65 La separación, eventualmente a continuación, de un resto protector utilizado tiene lugar, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahydrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, o de forma aprótica, por ejemplo, en presencia de trimetilsilano de yodo, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferentemente, a temperaturas entre 10 y 100°C.

ES 2 322 059 T3

La separación de un grupo bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo, sin embargo, tiene lugar, de manera conveniente, de forma hidrogenolítica, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón, en un disolvente apropiado, tal como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético o acético glacial, eventualmente con la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente, sin embargo, a temperaturas ambientes entre 20 y 60°C, y con una presión de hidrógeno de 1 hasta 7 bar, preferentemente, sin embargo, de 3 hasta 5 bar. La separación de un resto 2,4-dimetoxibencilo, no obstante, tiene lugar preferentemente en ácido trifluoroacético, en presencia de anisol.

La separación de un resto terc-butilo o terc-butiloxicarbonilo se lleva a cabo, preferentemente, por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o por tratamiento con metilsilano de yodo, utilizando, eventualmente, un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

La separación de un resto de trifluoroacetilo se realiza, preferentemente, por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a temperaturas entre 50 y 120°C, o por tratamiento con sosa cáustica, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano o metanol, a temperaturas entre 0 y 50°C.

Adicionalmente, como se ha mencionado ya, los compuestos de la fórmula general I obtenidos se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. De este modo, por ejemplo, se pueden separar mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo se pueden separar en sus enantiómeros.

De esta forma, por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas se pueden separar por cromatografía en sus isómeros cis y trans; los compuestos de la fórmula general I obtenidos, que aparecen en racematos, se pueden separar según métodos conocidos (véase Allinger, N.L. y Eliel, E.L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) en sus antípodas ópticas, y los compuestos de la fórmula general I, con al menos 2 átomos de carbono asimétricos, se pueden separar en base a sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en caso de presentarse en forma racémica, se pueden separar seguidamente en enantiómeros de la forma anteriormente mencionada.

La separación de enantiómeros tiene lugar, preferentemente, por separación en columna en fases quirales, o por cristalización a partir de un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forme sales o derivados, por ejemplo, ésteres o amidas, con el compuesto racémico, en especial ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separar la mezcla de sales diastereoisómeras o derivados, por ejemplo, sobre la base de diferentes solubilidades, de manera que se puedan liberar de las sales diastereoisómeras o derivados las antípodas libres mediante la acción de un agente adecuado. Ácidos ópticamente activos especialmente convenientes son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico o del ácido dibenzoil-tartárico, ácido di-O-tolil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfor-sulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo se toma en consideración, por ejemplo, (+) o (-)-mentol y, como resto acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, (+) o (-)-mentiloxi-carbonilo.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I obtenidos se pueden convertir en sus sales, especialmente para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente aceptables, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos se consideran a este efecto, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

De manera adicional, los compuestos obtenidos se pueden convertir en mezclas, por ejemplo, en mezclas 1:1 o 1:2 con aminoácidos, en especial con alfa-aminoácidos tales como prolina o fenilalanina, las cuales pueden mostrar propiedades especialmente favorables tales como una elevada cristalinidad.

Los compuestos de las fórmulas generales II y III, utilizados como compuestos de partida, son conocidos, en parte, de la bibliografía, o se pueden obtener según procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse los Ejemplos I hasta IV), eventualmente bajo la introducción adicional de restos protectores.

Es posible acceder a los compuestos según la invención, de manera conveniente, según los procedimientos descritos en los siguientes Ejemplos, que se pueden combinar también con los procedimientos conocidos por el especialista, por ejemplo, de la bibliografía, en particular, los procedimientos descritos en los documentos WO 02/36602, WO 02/088157, WO 01/16147, WO 02/05373, WO 02/068439, WO 02/068440 y WO 02/098893.

Como se ha mencionado ya al comienzo, los compuestos de la fórmula general I según la invención, y sus sales fisiológicamente aceptables, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibitoria sobre el co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT, preferentemente SGLT2.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se comprueban del modo siguiente:

La capacidad de las sustancias para inhibir la actividad de SGLT-2 se puede poner de manifiesto en un ensayo en el que una línea celular CHO-K1 (ATCC No. CCL 61) o, alternativamente, una línea celular HEK293 (ATCC N° CRL-

ES 2 322 059 T3

1573), que ha sido transfectada de manera estable con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, número de acceso EMBL L36849), que contiene el ADNc para la secuencia de codificación del co-transportador 2 de glucosa sódica humano (Genbank Acc. No. NM_003041) (CHO-hSGLT2 o HEK-hSGLT2). Estas líneas celulares transportan alfa-metil-glucopiranosido marcado con ^{14}C (^{14}C -AMG, Amersham), dependiente del sodio, hacia el interior de la célula.

5

El ensayo de SGLT-2 se lleva a cabo de la forma siguiente:

Se cultivan células CHO-hSGLT2 en medio F12 de Ham (BioWhittaker) con suero de ternero fetal al 10% y 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Zeocin (Invitrogen); las células HEK-hSGLT2 se cultivan en Medio DMEM con suero de ternero fetal al 10% y 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Zeocin (Invitrogen). Las células se desprenden de los frascos de cultivo por medio de dos lavados con PBS y subsiguiente tratamiento con tripsina/EDTA. Tras la adición de medio de cultivo celular, las células se separan por centrifugación, se resuspenden en medio de cultivo y se cuentan en un contador Casy-cell. Seguidamente, se siembran por pocillo 40.000 células en una placa de 96 pocillos blanca, recubierta por Poli-D-Lisina y se incuban durante la noche a 37°C , con CO_2 al 5%. Las células se lavan dos veces con 250 μl de Tampón de Ensayo (Solución Salina Equilibrada de Hanks, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl_2 2,8 mM, MgSO_4 1,2 mM y HEPES 10 mM (pH 7,4), 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de gentamicina). Se agregan entonces a cada pocillo 250 μl de Tampón de Ensayo y 5 μl del compuesto de ensayo y se incuba durante 15 minutos adicionales en la estufa de cultivo. Como controles negativos se utilizan 5 μl de DMSO al 10%. Mediante la adición de 5 μl de ^{14}C -AMG (0,05 μCi) en cada pocillo, se inicia la reacción. Después de incubar durante 2 horas a 37°C con CO_2 al 5%, se lavan nuevamente las células con 250 μl de PBS (20°C) y, seguidamente, se lisan mediante la adición de 25 μl de NaOH 0,1 N (5 min a 37°C). Se añaden a cada pocillo 200 μl de MicroScint20 (Packard) y se incuba durante otros 20 min a 37°C . Después de esta incubación, se mide la radiactividad del ^{14}C -AMG incorporado en un dispositivo Topcount (Packard) por medio de un programa de escintilación de ^{14}C .

25

Para determinar la selectividad frente al SGLT1 humano, se realiza un ensayo análogo, en el que se expresa el ADNc para hSGLT1 (Genbank Acc. N0. NM000343) en lugar del ADNc de hSGLT2, en células CHO-K1 o HEK293.

De forma alternativa, se puede utilizar para hSGLT1 y hSGLT2 también la medición del potencial de membrana para el ensayo biológico de sustancias. En este sentido, se pueden emplear los modelos celulares anteriormente descritos. Para el ensayo, se siembran en medio de cultivo 10.000 células por pocillo de una placa de 384 pocillos negra, recubierta de poli-D-lisina, con suelo transparente y se incuba durante 16 horas a 37°C con CO_2 al 5%. A continuación, las células se lavan dos veces con tampón HBSS exento de glucosa (12,67 mol/l de CaCl_2 , 4,93 mmol/l de MgCl_2 , 4,07 mmol/l de MgSO_4 , 4,41 mmol/l de KH_2PO_4 ; pH 7,4) y se recubren con 20 μl de HBSS. Tras la adición de 20 μl de tampón de almacenamiento (Membrane Potential Assay Kit Explorer R8126, Molecular Devices GmbH, Ismaning) y 20 μl de la sustancia a analizar en concentraciones adecuadas, se incuba durante 30 min adicionales a 37°C con CO_2 al 5%. La medición tiene lugar en el Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes (Molecular Devices GmbH, Ismaning) a 485 nm de longitud de onda de excitación y se inicia mediante la adición de 20 μl de tampón de estimulación (NaCl 140 mM y glucosa 120 mM). La despolarización de las células, determinada por la corriente de entrada de Na^+ inducida por la glucosa, se puede medir y cuantificar como variación de la fluorescencia.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención pueden tener, por ejemplo, valores de CE_{50} inferiores a 1000 nM, en especial, menores que 200 nM y, de forma especialmente preferida, menores que 50 nM. Por ejemplo, el compuesto (4) del Ejemplo 3 muestra un valor de CE_{50} de aproximadamente 5 nM en el ensayo de SGLT-2.

En relación con la capacidad para inhibir la actividad de SGLT-2, los compuestos de la fórmula general I según la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, son adecuados, en principio, para tratar y/o tratar de manera preventiva todos aquellos trastornos o enfermedades sobre los que se puede influir mediante una inhibición de la actividad de SGLT, en particular, del SGLT-2. Por consiguiente, los compuestos según la invención son adecuados, sobre todo, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades o trastornos tales como la diabetes mellitus tipos 1 y 2, complicaciones diabéticas (tales como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlcera, macro-angiopatías), acidosis metabólica o cetosis, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastornos del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diversa etiología, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, adiposidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca crónica, edemas e hiperuricemia. Adicionalmente, estas sustancias son adecuadas para evitar la degeneración de las células beta tal como, por ejemplo, apoptosis o necrosis de las células beta pancreáticas. Las sustancias son adecuadas, además, para mejorar o restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, así como aumentar el número y tamaño de las células beta pancreáticas. Los compuestos según la invención se pueden utilizar, igualmente, como diuréticos o antihipertensivos, siendo adecuados para la profilaxis y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

El paciente cuya enfermedad o trastorno se trata o previene según la invención, es un mamífero, en especial, un ser humano.

De forma muy especial, los compuestos según la invención, incluidas sus sales fisiológicamente tolerables, son adecuados para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, en especial de la diabetes mellitus de tipos 1 y 2, y/o de complicaciones diabéticas.

ES 2 322 059 T3

La dosificación necesaria para alcanzar una acción correspondiente en el tratamiento o en la profilaxis, depende habitualmente del compuesto a administrar, del paciente, del tipo y gravedad de la enfermedad o del trastorno, y del tipo y frecuencia de la administración, y debe ser determinada por el médico encargado del tratamiento. Convenientemente, la dosificación por administración intravenosa se encuentra en el intervalo de 1 hasta 100 mg, preferentemente, 1 hasta 30 mg, y en la administración por vía oral, en el intervalo de 1 hasta 1000 mg, preferentemente, 1 hasta 100 mg, de 1 a 4 veces al día. En este sentido, los compuestos de la fórmula I preparados según la invención se pueden administrar, eventualmente, en combinación con otros principios activos, junto con uno o múltiples vehículos y/o diluyentes inertes habituales, por ejemplo, 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, alcohol cetil-estearílico, carboximetil-celulosa o sustancias lipídicas tales como grasa sólida (*adepts solidus*), o sus mezclas adecuadas, en preparaciones galénicas habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvo, soluciones, suspensiones o supositorios.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar también en combinación con otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades y trastornos anteriormente mencionados. Para estas combinaciones, se toman en consideración como principios activos adicionales especialmente aquéllos que potencian, por ejemplo, la eficacia terapéutica de un antagonista de SGLT según la invención, en relación con alguna de las indicaciones mencionadas, y/o permiten reducir la dosificación de uno de los antagonistas de SGLT según la invención. Pertenecen a estos agentes terapéuticos adecuados para su combinación, por ejemplo, antidiabéticos tales como, por ejemplo, metformina, sulfonilurea (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimeprida), nateglinida, repaglinida, tiazolidinodionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas (por ejemplo, GI 262570) y antagonistas de PPAR- γ , moduladores de PPAR- γ /alfa (por ejemplo, KRP 297), inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo, Acarbose, Voglibose), inhibidores de DPPIV (por ejemplo, LAF237, MK-431), antagonistas alfa2, insulina y análogos de la insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo, Exendin-4), o amilina. Adicionalmente, otros principios activos adecuados como elementos de combinación son los inhibidores de la fosfatasa de la tirosina proteica 1, sustancias que influyen sobre una producción irregular de glucosa en el hígado tales como, por ejemplo, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa o de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, de la glucógeno-fosforilasa, antagonistas de los receptores de glucagón e inhibidores de la fosfoenol-piruvatocarboxiquinasa, de la glucógeno-sintasaquinasa o de la piruvato-dehidroquinasa, reductores de lípidos tales como, por ejemplo, inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo, Avasimibe) o inhibidores de la absorción de colesterol tales como, por ejemplo, Ezetimibe, sustancias fijadoras de ácidos biliares tales como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte iliaco de ácidos biliares, compuestos que elevan el HDL tales como, por ejemplo, inhibidores de CETP o reguladores de ABC1, o principios activos para el tratamiento de la obesidad tales como, por ejemplo, Sibutramin o tetrahidrolipostatina, dexfenfluramina, Axokine, antagonistas del receptor de cannabinoides 1, antagonistas de receptor de MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2, o agonistas β 3 tales como SB-418790 o AD-9677, así como agonistas del receptor de 5HT2c.

Adicionalmente, resulta adecuada una combinación con medicamentos indicados en el tratamiento de la hipertensión, de la insuficiencia cardiaca crónica o de la aterosclerosis tales como, por ejemplo, antagonistas de AII o inhibidores de la ECA, inhibidores de ECE, diuréticos, β -bloqueadores, calcio-antagonistas, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación plaquetaria, y otros, o combinaciones de los mismos. Ejemplos de los antagonistas del receptor de angiotensina II son Candesartan, Cilexetil, Kalium Losartan, Eprosartan Mesylat, 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 angiotensina II se utilizan, preferentemente, para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión arterial y de complicaciones diabéticas, a menudo en combinación con un diurético tal como hidroclorotiazida.

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

Para el tratamiento o la profilaxis de complicaciones diabéticas se puede utilizar una combinación con antagonistas del receptor de GABA, bloqueadores de los canales de Na, Topiramat, inhibidores de la proteína-quinasa C, inhibidores del producto final de la glicación avanzada o inhibidores de la aldosa-reductasa.

La dosis de los elementos de combinación anteriormente mencionados asciende, convenientemente, a 1/5 de la dosificación mínima habitualmente recomendada hasta 1/1 de la dosificación normalmente recomendada.

Por consiguiente, un objeto adicional de esta invención se refiere al uso de un compuesto según la invención, o de una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de este tipo, en combinación con al menos uno de los principios activos anteriormente descritos como elementos de combinación, para la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o trastornos sobre los que se puede influir mediante la inhibición del co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT. Se trata, en este caso, preferentemente, de una enfermedad metabólica, en particular de una de las enfermedades o trastornos anteriormente mencionados y, muy en especial, de diabetes o complicaciones diabéticas.

El empleo del compuesto según la invención, o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con un principio activo adicional, se puede realizar de manera simultánea o diferida en el tiempo, pero, de forma especial, próxima en el tiempo. En el uso simultáneo, ambos principios activos se administran conjuntamente al paciente; en el uso diferido en el tiempo, los dos principios activos se administran al paciente en un espacio de tiempo menor o igual a 12 horas, en particular, menor o igual a 6 horas.

En consecuencia, un objeto adicional de esta invención se refiere a un medicamento que tiene un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos uno de los principios activos anteriormente descritos como elemento de combinación, junto con, eventualmente, uno o múltiples vehículos y/o diluyentes inertes.

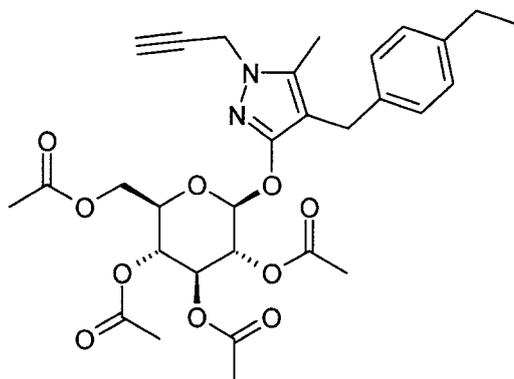
De esta forma, por ejemplo, un medicamento según la invención muestra una combinación de un compuesto de la fórmula I según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, así como al menos un antagonista del receptor de angiotensina II, junto con, eventualmente, uno o múltiples vehículos y/o diluyentes inertes.

El compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y el principio activo adicional con el que se combina, pueden estar presentes, juntos, en una forma de administración, por ejemplo, un comprimido o cápsula, o separados en dos formas de administración iguales o diferentes, por ejemplo, como el denominado "kit-of-parts" (partes de un kit).

Tanto en lo que antecede como en lo siguiente, los átomos H de los grupos hidroxilo no aparecen explícitamente representados en todos los casos en las fórmulas estructurales. Los siguientes Ejemplos deberán explicar más detalladamente la invención, sin limitarla.

Preparación de los compuestos de partida

Ejemplo 1



1-(2-propin-1-yl)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol

Se agitan durante 16 horas 600 mg de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol (véase la síntesis en los documentos WO 01/16147, WO 02/53573, WO 02/68439), 390 mg de carbonato de cesio y 0,091 ml de bromuro de propargilo en 5 ml de dimetilformamida. Se agregan nuevamente 195 mg de carbonato de cesio y 0,046 ml de bromuro de propargilo y se agita durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre 25 ml de agua y 30 ml de éster acético. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno/metanol (99:1 hasta 95:5).

Rendimiento: 234 mg (36% del teórico).

Valor de Rf: 0,65 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 15:1)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 585 [M+H]⁺

ES 2 322 059 T3

De forma análoga al Ejemplo I se obtiene el siguiente compuesto:

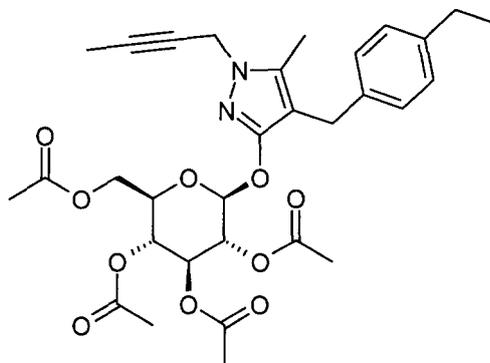
(1) *1-(2-butin-1-il)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol*

5

10

15

20



Valor de R_f : 0,58 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ciclohexano = 20:1:2)

25

Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 599$ [M+H]⁺.

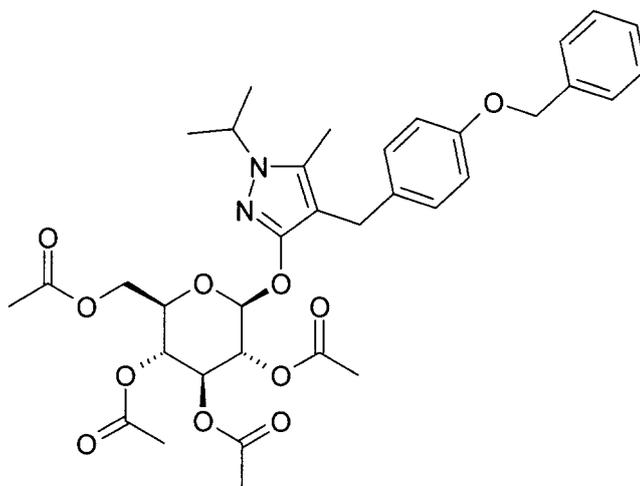
(2) *1-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-benciloxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol*

30

35

40

45



50

preparado a partir del compuesto del Ejemplo IV por reacción con yoduro de isopropilo.

Valor de R_f : 0,72 (gel de sílice, ciclohexano/éster acético = 1:1)

55

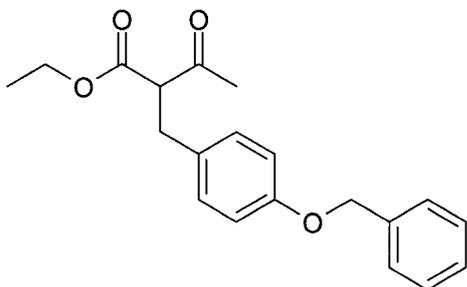
Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 667$ [M+H]⁺.

Adicionalmente, se aíslan de la mezcla de reacción derivados parcialmente desacetilados del compuesto del título, con valores de R_f de 0,48, 0,33 y 0,22 (gel de sílice, ciclohexano/éster acético = 1:1).

60

65

Ejemplo II



15

Éster etílico del ácido 2-(4-benciloxi-bencil)-aceto-acético

20

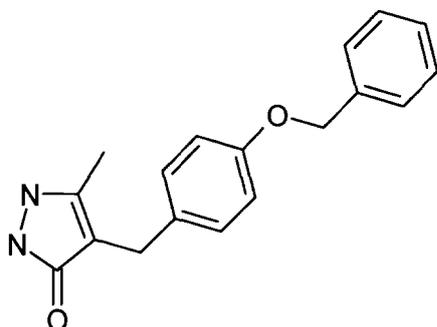
preparado por tratamiento del éster etílico del ácido aceto-acético con hidruro sódico y subsiguiente reacción con bromuro de 4-benciloxi-bencilo. La reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano.

Valor de R_f : 0,48 (gel de sílice, ciclohexano/éster acético = 4:1)

25

Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 599 [M+H]^+$.

Ejemplo III



45

1,2-dihidro-4-(4-benciloxi-bencil)-5-metil-pirazol-3-ona

50

preparado a partir del compuesto del Ejemplo II por reacción con hidrato de hidracina en etanol.

Valor de R_f : 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

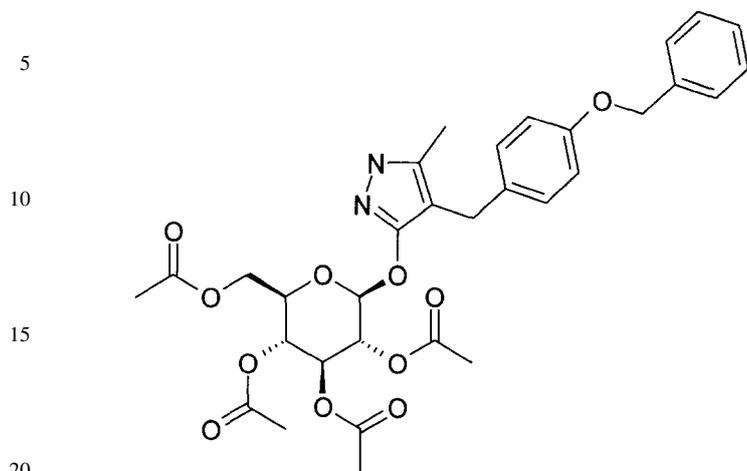
55

Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 293 [M+H]^+$.

60

65

Ejemplo IV



25

3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-benciloxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol

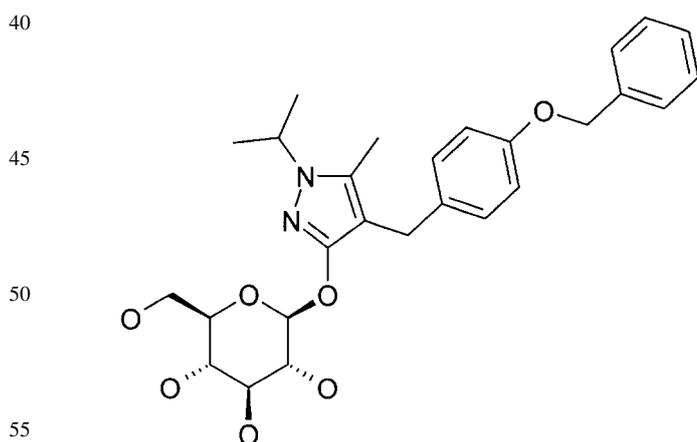
Se agitan durante 3 días, a 65°C y protegiendo contra la luz, 5,1 g de 1,2-dihidro-4-(4-benciloxi-bencil)-5-metil-pirazol-3-ona, 7,13 g de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-alfa-glucopiranosilo y 4,78 g de carbonato de plata. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de vacío, el residuo sólido se lava con cloruro de metileno y se concentra el filtrado. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con un gradiente de éster acético/ciclohexano (1:1 hasta 3:1).

30 Rendimiento: 4,7 g (43% del teórico).

Valor de R_f : 0,45 (gel de sílice, éster acético/ciclohexano = 3:1)

35 Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 625 [M+H]^+$.

Ejemplo V



60

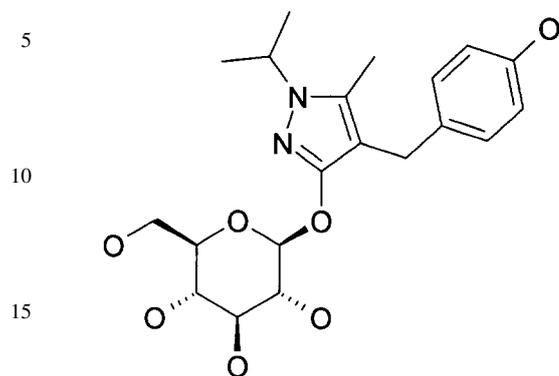
1-isopropil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-benciloxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol

preparado a partir de los derivados parcialmente desacetilados del compuesto del Ejemplo I(2), por tratamiento con hidróxido de litio en tetrahidrofurano/metanol.

65 Valor de R_f : 0,10 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 499 [M+H]^+$.

Ejemplo VI



20 1-isopropil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol

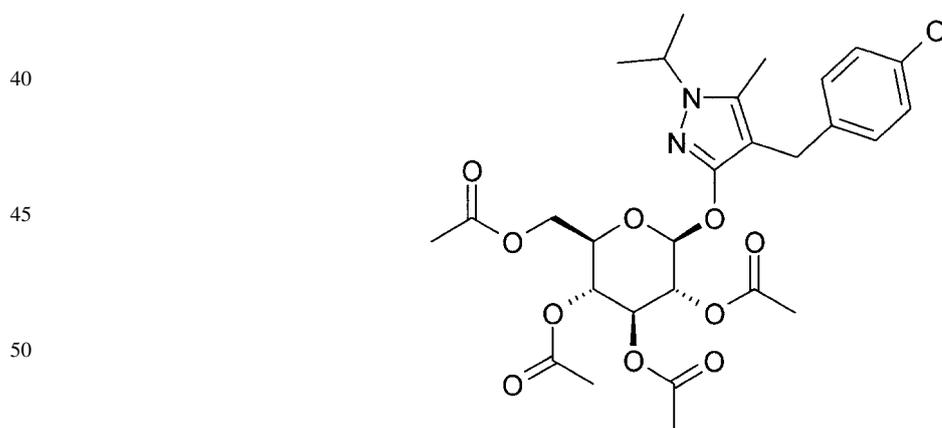
25 preparado por hidrogenación catalítica de 1-isopropil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-benciloxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol en metanol, en presencia de paladio sobre carbón activo (10% de Pd), a temperatura ambiente (aprox. 20°C).

Valor de R_f : 0,36 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol = 6:1)

30 Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 409$ [M+H]⁺.

De forma análoga al Ejemplo VI, se obtiene el siguiente compuesto:

35 (1) *1-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-hidroxi-bencil)-5-metil-1H-pirazol*



55 Valor de R_f : 0,30 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol = 9:1)

60

65

Preparación de los compuestos finales

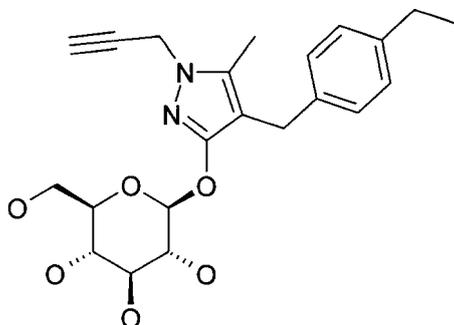
Ejemplo 1

5

10

15

20



25

1-(2-propin-1-yl)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol

30

Una solución de 250 mg de 1-(2-propin-1-yl)-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol, en una mezcla de 1 ml de metanol y 2 ml de tetrahidrofurano, se enfría en un baño de hielo y se mezcla con 1,81 ml de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio, y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcla con 5 ml de agua y 5 ml de solución saturada de cloruro sódico, y se extrae con éster acético. Se separa la fase orgánica, se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra.

Rendimiento: 167 mg (93% del teórico).

35

Valor de R_f: 0,17 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺.

40

De forma análoga al Ejemplo 1 se obtiene el siguiente compuesto:

(1) 1-(2-butin-1-yl)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol

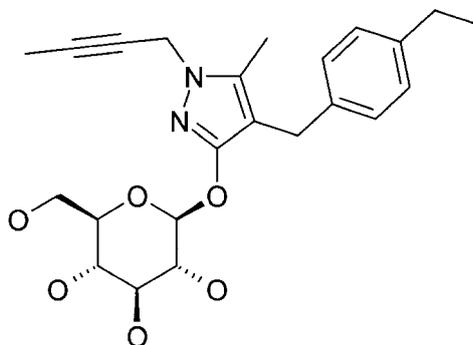
45

(compuesto que no es objeto de la presente invención)

50

55

60

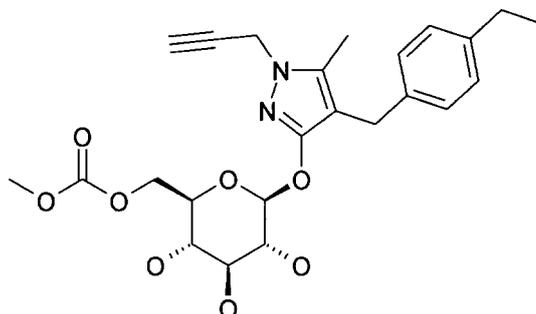


Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

65

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

Ejemplo 2



1-(2-propin-1-il)-3-(6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol

100 mg de 1-(2-propin-1-il)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol en 0,5 ml de 2,4,6-coli-dina se mezclan, en un baño de hielo, con 0,023 ml de éster metílico del ácido clorofórmico y se agita durante 6 horas. Se agregan a la mezcla de reacción 3,5 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y se extrae agitando con 10 ml de éster acético. Se separa la fase orgánica, se lava con solución saturada de cloruro sódico y se concentra. El residuo se recoge en 20 ml de éster acético, se lava nuevamente con 5 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra.

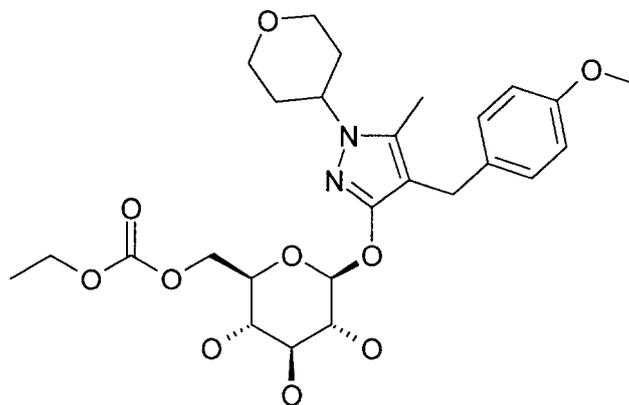
Rendimiento: 85 mg (75% del teórico).

Valor de R_f : 0,30 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 475$ [M+H]⁺.

De forma análoga al Ejemplo 2, se obtiene el siguiente compuesto:

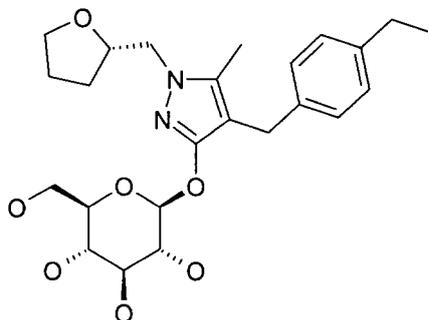
(2) 1-(tetrahidropiran-4-il)-3-(6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-metoxi-bencil)-5metil-1H-pirazol



Valor de R_f : 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 537$ [M+H]⁺.

Ejemplo 3



1-((S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-3-(β-D-glucopyranosyloxy)-4-(4-ethylbenzyl)-5-methyl-1H-pirazol

Se agitan 300 mg de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol (véase la síntesis en los documentos WO 01/16147, WO 02/53573, WO 02/68439), 1808 mg de carbonato de cesio y 666 mg de éster (tetrahydrofuran-2-yl-metilico) del ácido (S)-p-toluenosulfónico en 5 ml de dimetilformamida durante 5 horas a 100°C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se mezcla, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con 0,9 ml de metanol, 1,8 ml de tetrahydrofurano y 1,5 ml de solución acuosa 1N de hidróxido de litio. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se distribuye entre 20 ml de agua y 30 ml de éster acético. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (9:1).

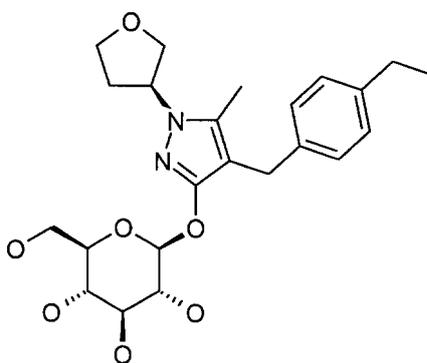
Rendimiento: 128 mg (50% del teórico)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 7:1)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 463 [M+H]⁺.

De forma análoga al Ejemplo 3 se obtienen los siguientes compuestos:

(3) 1-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-3-(β-D-glucopyranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol



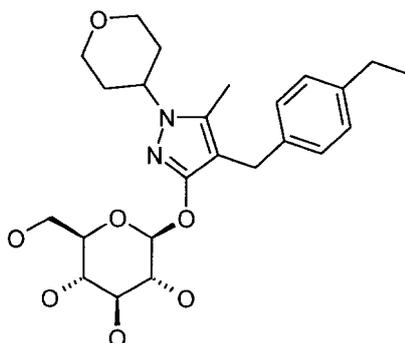
El (tetrahydrofuran-3-yl)-éster del ácido (R)-p-toluenosulfónico se puede utilizar como agente de alquilación.

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 7:1)

Espectro de masa (ESI⁺): m/z = 449 [M+H]⁺

ES 2 322 059 T3

(4) 1-(tetrahidropiran-4-il)-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol

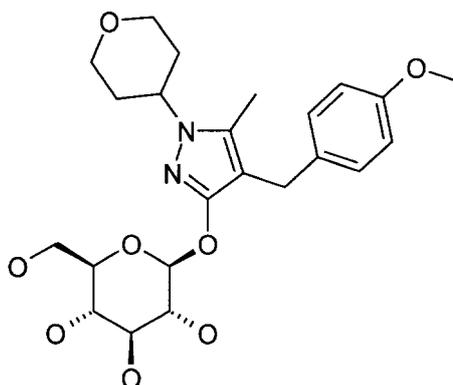


El (tetrahidropiran-4-il)-éster del ácido p-toluenosulfónico se puede utilizar como agente de alquilación

Valor de R_f : 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 7:1)

Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 463 [M+H]^+$.

(5) 1-(tetrahidropiran-4-il)-3-(β -D-glucopiranosiloxi)-4-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol



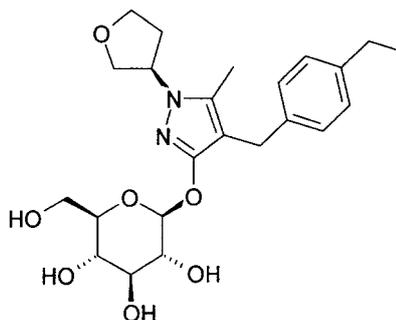
El material de partida es, por ejemplo, 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol, como se describe de manera análoga en el documento WO 01/16147 o WO 02/53573. El (tetrahidropiran-4-il)-éster del ácido p-toluenosulfónico se puede utilizar como agente de alquilación.

Valor de R_f : 0,20 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

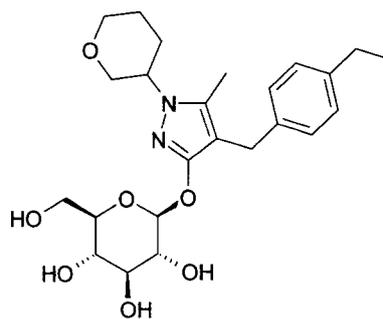
Espectro de masa (ESI⁺): $m/z = 465 [M+H]^+$.

De manera análoga a los Ejemplos anteriormente mencionados, y a otros procedimientos conocidos en la bibliografía, se preparan también los siguientes compuestos:

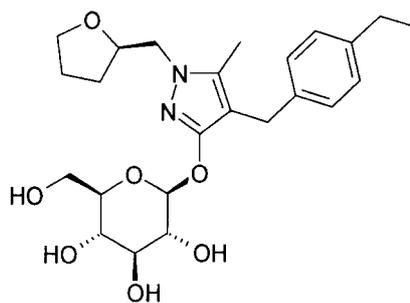
(10)



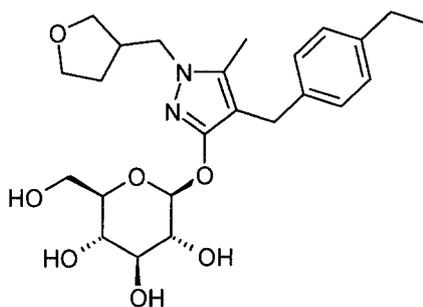
(11)



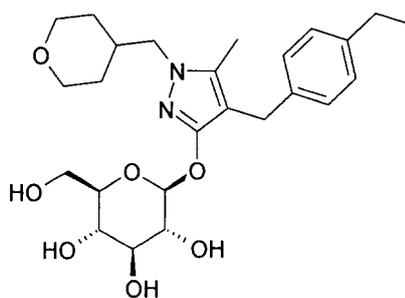
(12)



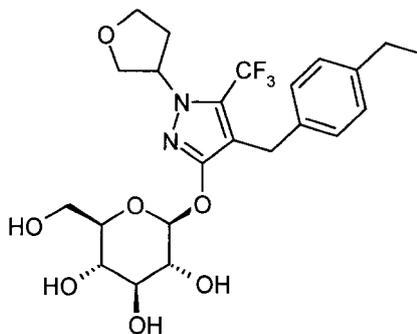
(13)



(14)

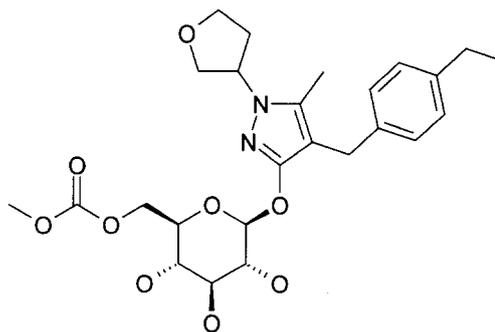


(15)



(16)

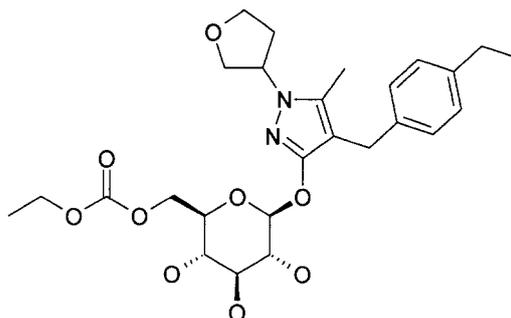
5



10

(17)

15

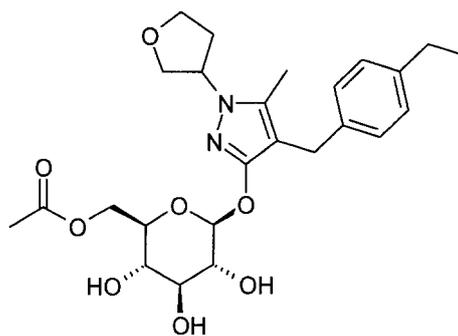


20

25

(18)

30

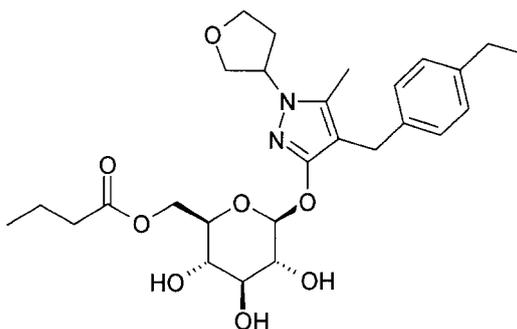


35

40

(19)

45

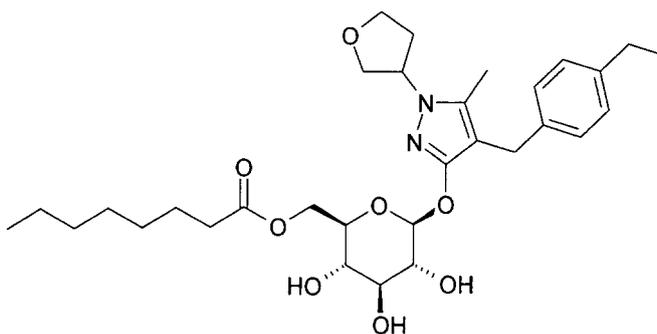


50

55

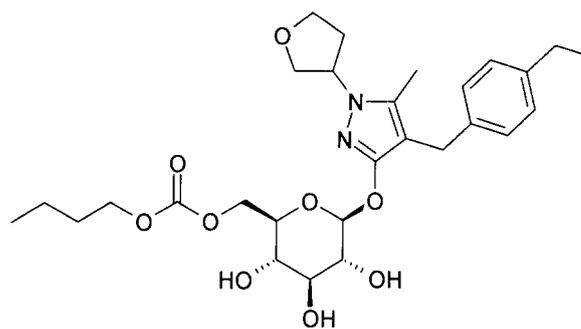
(20)

60

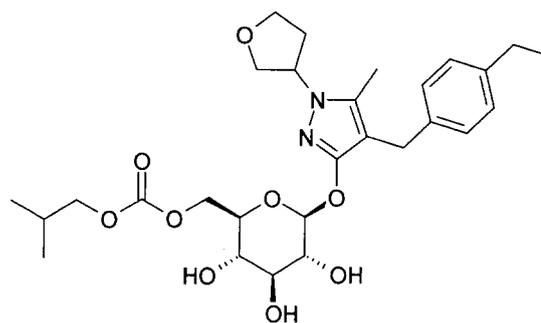


65

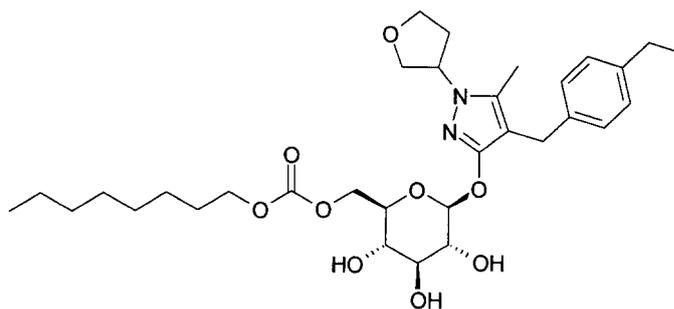
(21)



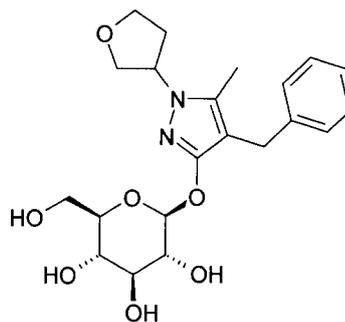
(22)



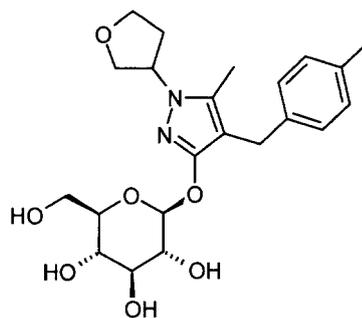
(23)



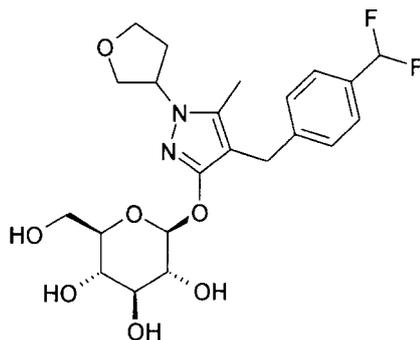
(24)



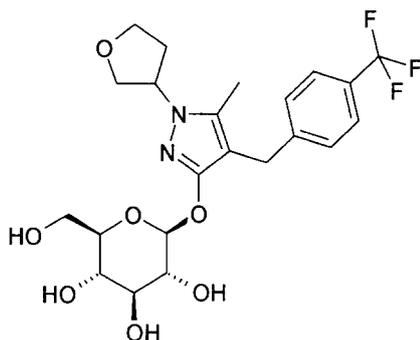
(25)



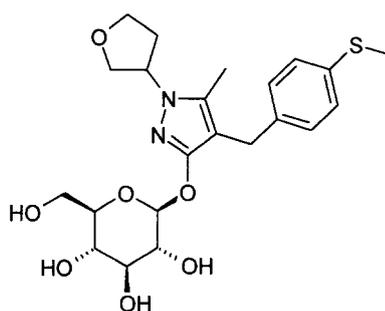
(26)



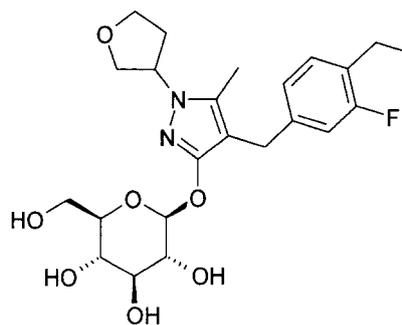
(27)



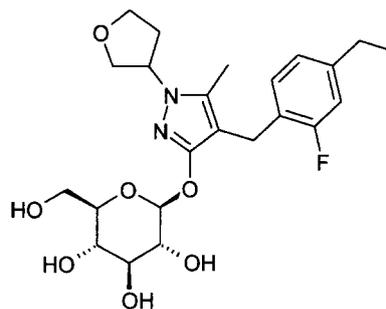
(28)



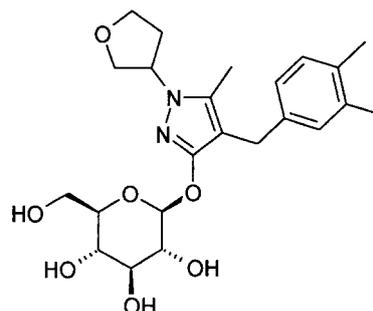
(29)



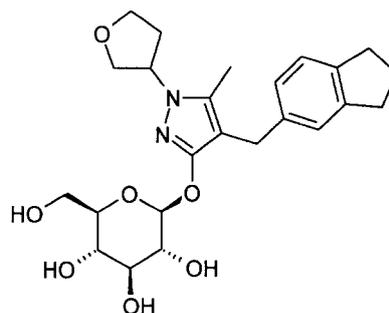
(30)



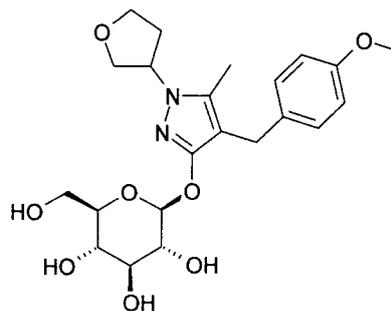
(31)



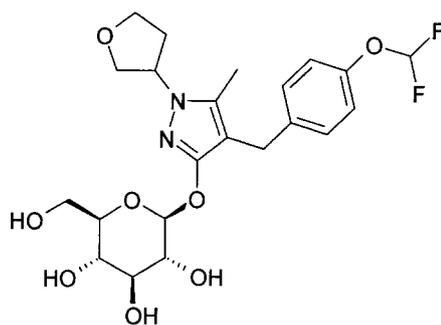
(32)



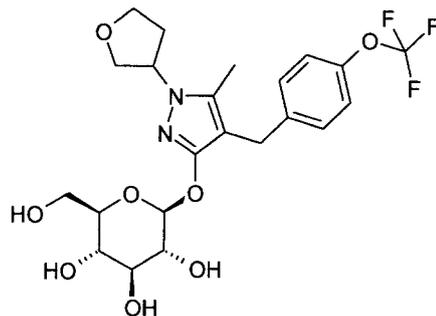
(33)



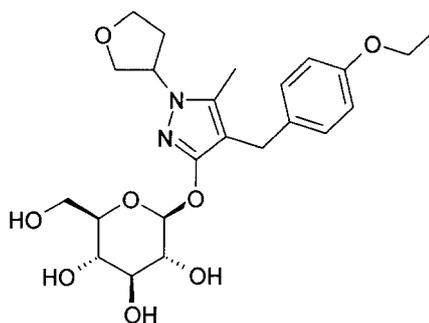
(34)



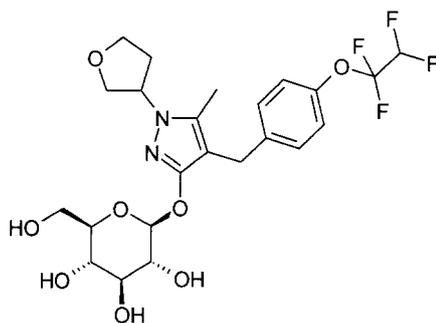
(35)



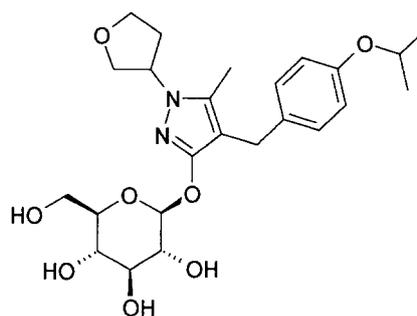
(36)



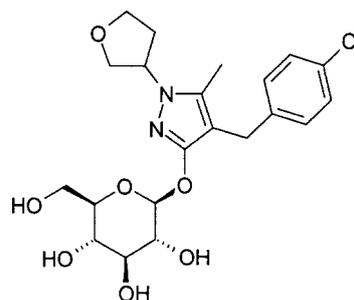
(37)



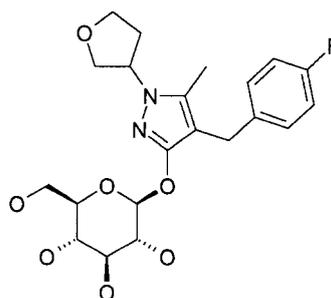
(38)



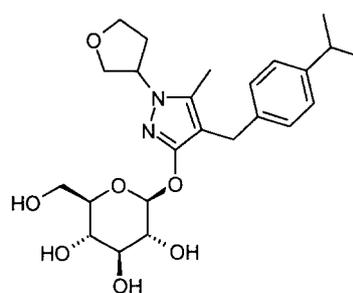
(39)



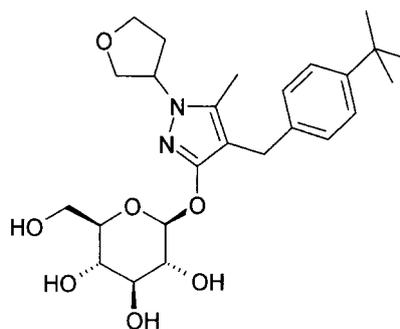
(40)



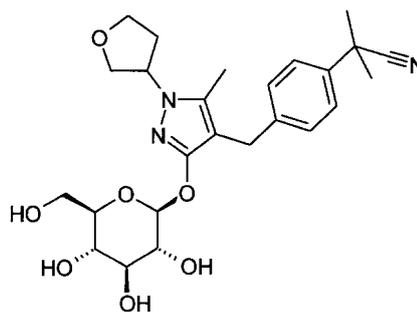
(41)



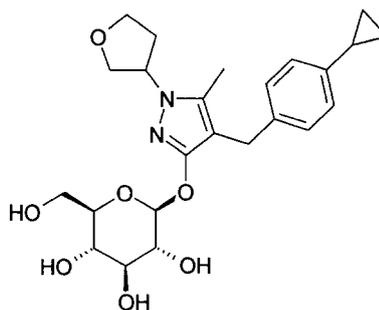
(42)



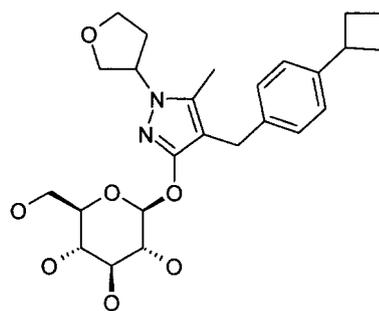
(43)



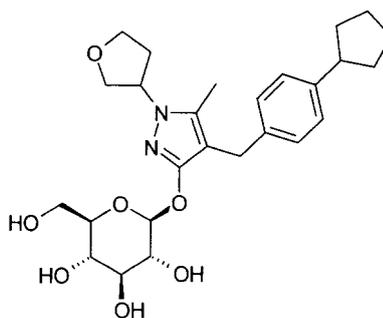
(44)



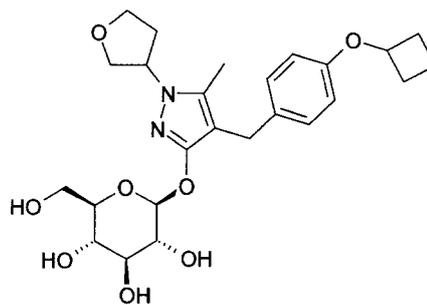
(45)



(46)

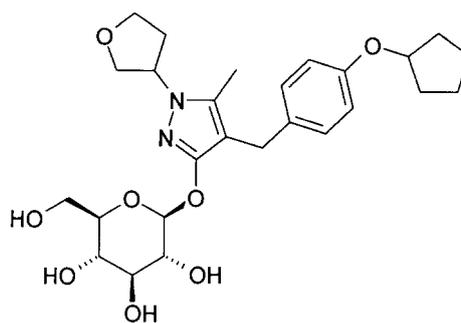


(47)



5

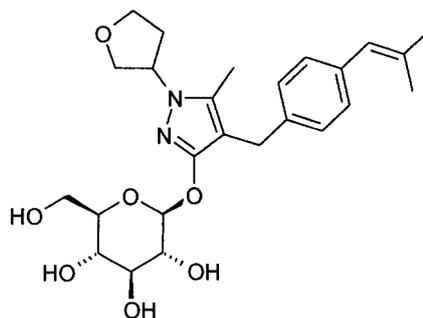
(48)



10

15

(49)

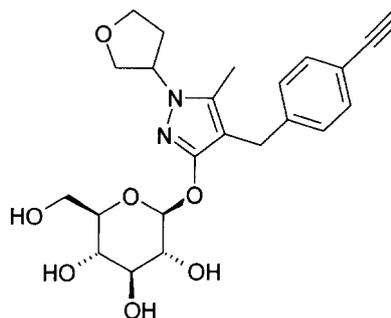


20

25

30

(50)

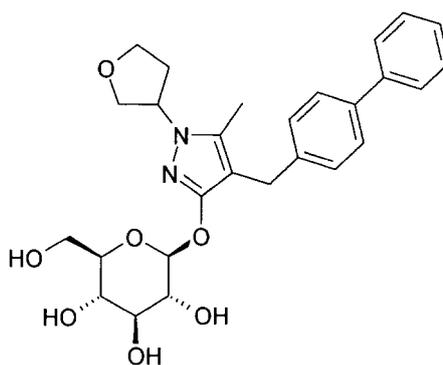


35

40

45

(51)



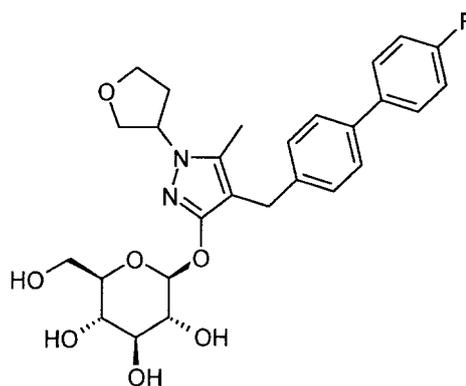
50

55

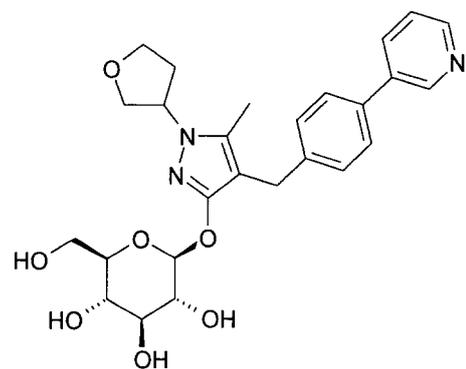
60

65

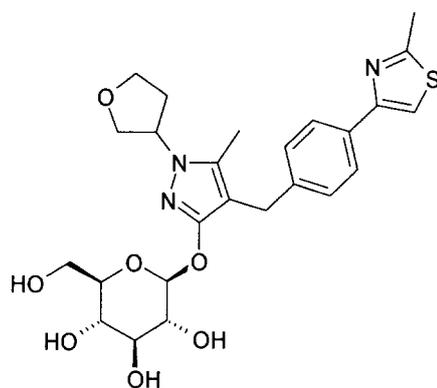
(52)



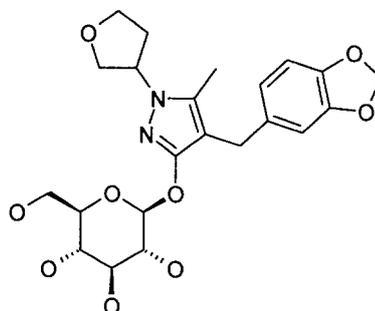
(53)



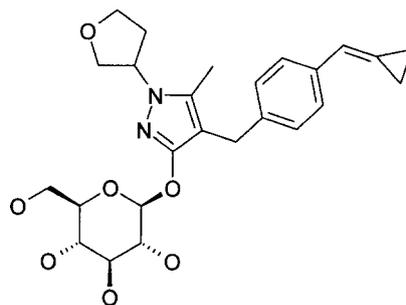
(54)



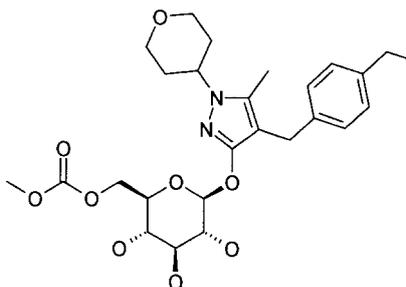
(55)



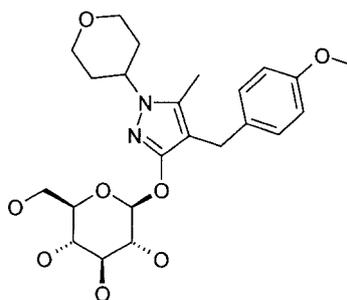
(56)



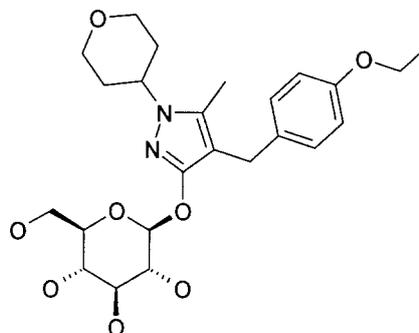
(57)



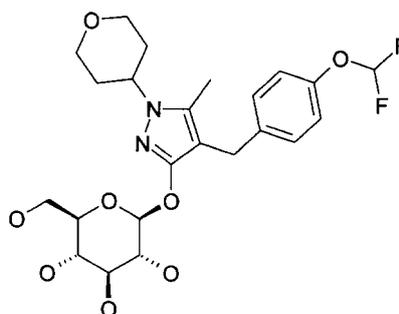
(58)



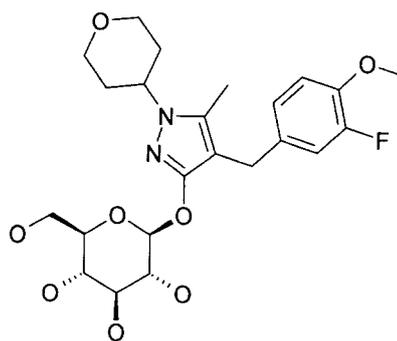
(59)



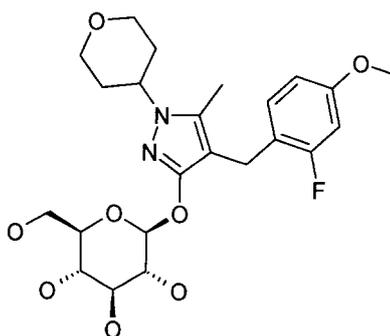
(60)



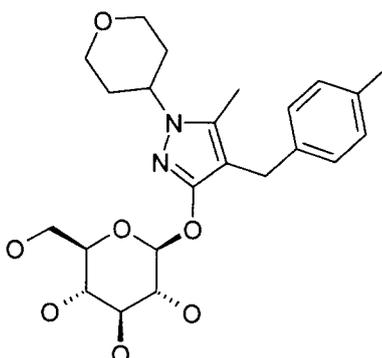
(61)



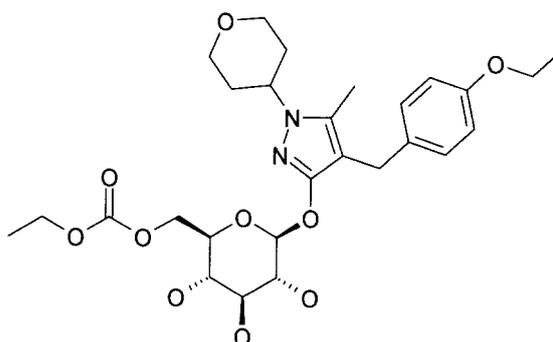
(62)



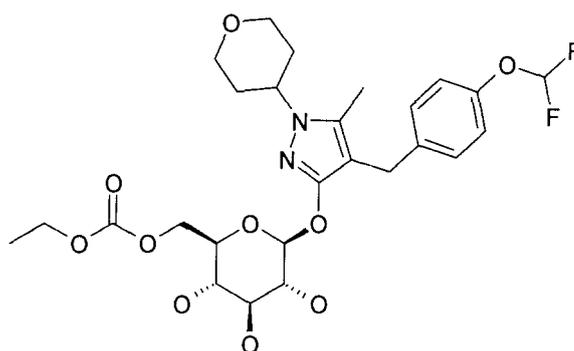
(63)



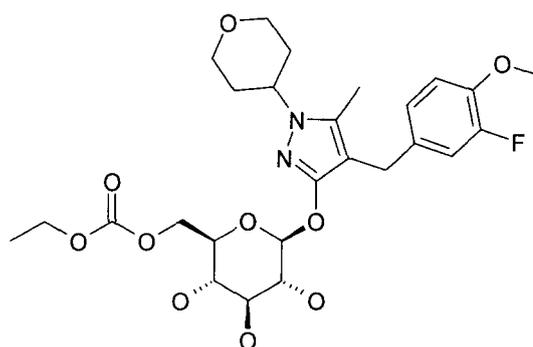
(64)



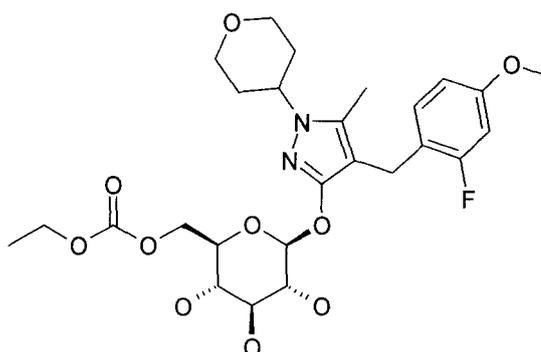
(65)



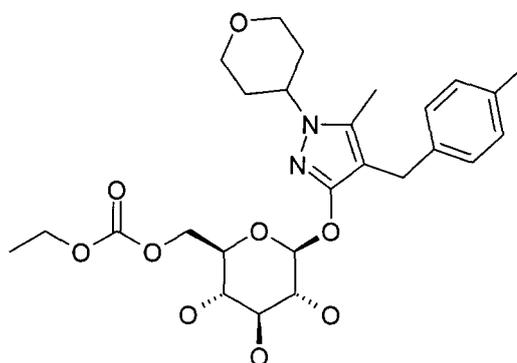
(66)



(67)



(68)



A continuación, se describen Ejemplos de las formas de administración, en los que el dato "principio activo" significa uno o múltiples compuestos según la invención, incluidas sus sales. En el caso de una de las combinaciones descritas con uno o múltiples principios activos adicionales, el concepto "principio activo" comprende también los principios activos adicionales.

ES 2 322 059 T3

Ejemplo A

Comprimidos con 100 mg de principio activo

5 Composición:

1 **Comprimido contiene:**

| | | |
|----|------------------------------|-----------------|
| 10 | Principio activo | 100,0 mg |
| | Lactosa | 80,0 mg |
| | Almidón de maíz | 34,0 mg |
| 15 | Polivinilpirrolidona | 4,0 mg |
| | Estearato de magnesio | 2,0 mg |
| 20 | | 220,0 mg |

Procedimiento de preparación:

25 Se mezclan el principio activo, la lactosa y el almidón y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (ancho de malla 2,0 mm) y secar en un armario de secado de bateas a 50°C, se vuelve a tamizar (ancho de malla 1,5 mm) y se incorpora por mezcla el lubricante. La mezcla preparada para compresión se procesa en comprimidos.

30 **Peso de los comprimidos: 220 mg**

35 **Diámetro: 10 mm, biplano, con faceta bilateral y ranura de división unilateral**

Ejemplo B

40 *Comprimidos con 150 mg de principio activo*

Composición:

45 1 **Comprimido contiene:**

| | | |
|----|---------------------------------------|-----------------|
| | Principio activo | 150,0 mg |
| | Lactosa en polvo | 89,0 mg |
| 50 | Almidón de maíz | 40,0 mg |
| | Gel coloidal de ácido silícico | 10,0 mg |
| 55 | Polivinilpirrolidona | 10,0 mg |
| | Estearato de magnesio | 1,0 mg |
| 60 | | 300,0 mg |

Preparación:

65 El principio activo mezclado con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico se humedece con una solución acuosa al 20% de polivinilpirrolidona y se hace pasar a través de una criba con un ancho de malla de 1,5 mm.

ES 2 322 059 T3

El granulado secado a 45°C se hace pasar nuevamente por la misma criba y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se fabrican los comprimidos.

5 **Peso de los comprimidos: 300 mg**

Sello: 10 mm, plano

10 Ejemplo C

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de principio activo

15 Composición:

1 **Cápsula contiene:**

Principio activo 150,0 mg

20 Almidón de maíz seco aprox. 180,0 mg

Lactosa en polvo aprox. 87,0 mg

25 Estearato de magnesio 3,0 mg

aprox. 420,0 mg

30 Preparación:

El principio activo se mezcla con los coadyuvantes, se hace pasar por una criba con un ancho de malla de 0,75 mm y se mezcla de forma homogénea en un dispositivo adecuado.

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

Contenido de la cápsula: aprox. 320 mg

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

40 Ejemplo D

Supositorios con 150 mg de principio activo

45 Composición:

1 **Supositorio contiene:**

50 Principio activo 150,0 mg

Polietilenglicol 1500 550,0 mg

55 Polietilenglicol 6000 460,0 mg

Monoestearato de polioxietilen-sorbitán 840,0 mg

2.000,0 mg

60 Preparación:

65 Después de fundir la masa para supositorios, se distribuye de manera homogénea el principio activo en la misma y la masa fundida se vierte en moldes pre-enfriados.

ES 2 322 059 T3

Ejemplo E

Ampollas con 10 mg de principio activo

5 Composición:

Principio activo 10,0 mg

10 Ácido clorhídrico 0,01 n c.s.

Agua bidestilada hasta 2,0 ml

15 Preparación:

El principio activo se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se ajusta a isotonicidad con cloruro sódico, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

20 Ejemplo F

Ampollas con 50 mg de principio activo

25 Composición:

Principio activo 50,0 mg

Ácido clorhídrico 0,01 n c.s.

30 Agua bidestilada hasta 10,0 ml

Preparación:

35 El principio activo se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se ajusta a isotonicidad con cloruro sódico, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

40

45

50

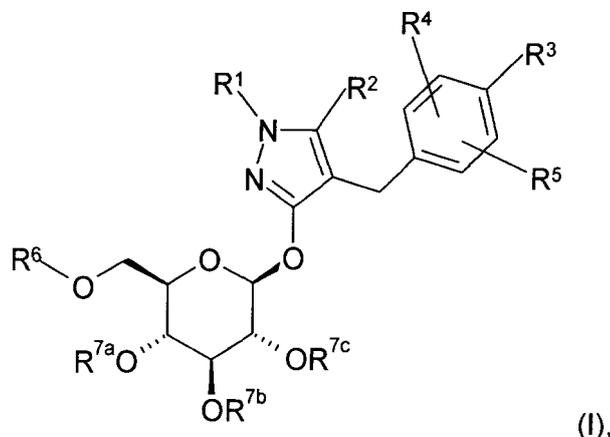
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Glucopiranosiloxi-pirazoles de la fórmula general



en los que

R^1 significa tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuranil-alquilo-(C_{1-3}), tetrahidropiranil-alquilo-(C_{1-3}), pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, o

un grupo pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, en donde en los tres grupos mencionados en último lugar, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo-(C_{1-4}), formilo, alquil-(C_{1-4})-carbonilo, alquil-(C_{1-4})-sulfonilo, ciano, aminocarbonilo, (alquil-(C_{1-4}))-aminocarbonilo, di-(alquil-(C_{1-4}))-aminocarbonilo o (alquil-(C_{1-4}))-oxicarbonilo, o

R^2 significa alquilo-(C_{1-4}), alquilo-(C_{1-4}) sustituido con 1 hasta 3 átomos de flúor, o cicloalquilo-(C_{3-6}), y

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-(C_{1-6}), alqueno-(C_{2-6}), alquino-(C_{2-6}), cicloalquilo-(C_{3-6}), cicloalquiliden-(C_{3-6})-metilo, alcoxi-(C_{1-6}), cicloalquil-(C_{3-6})-oxi, cicloalquil-(C_{3-6})-alcoxi-(C_{1-3}), arilo, aril-alquilo-(C_{1-3}), heteroarilo, heteroaril-alquilo-(C_{1-3}), ariloxi, aril-alquil-(C_{1-3})-oxi, metilo o metoxi sustituido con 1 hasta 3 átomos de flúor, alquilo-(C_{2-4}) o alcoxi-(C_{2-4}) sustituido con 1 hasta 5 átomos de flúor, alquilo-(C_{1-4}) sustituido con un grupo ciano, alquilo-(C_{1-4}) sustituido con un grupo hidroxilo o alquilo-(C_{1-3}), ciano, carboxi, alcoxi-(C_{1-3})-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil-(C_{1-3})-amino)-carbonilo, di-(alquil-(C_{1-3}))-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo, 4-(alquil-(C_{1-3}))-piperazin-1-il-carbonilo, nitro, amino, alquil-(C_{1-3})-amino o di-(alquil-(C_{1-3}))-amino, (alquil-(C_{1-4}))-carbonilamino, alquil-(C_{1-4})-sulfonilamino, aril-sulfonilamino, aril-alquil-(C_{1-3})-sulfonilamino, alquil-(C_{1-4})-sulfanilo, alquil-(C_{1-4})-sulfinilo, alquil-(C_{1-4})-sulfonilo, aril-sulfenilo, aril-sulfinilo o aril-sulfonilo, o

posee un significado seleccionado del Grupo A, y

R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo-(C_{1-3}), alcoxi-(C_{1-3}), metilo o metoxi sustituido con 1 hasta 3 átomos de flúor, o

R^3 , junto con R^4 , siempre que estén unidos a átomos de carbono adyacentes, significa también un grupo alqueno-(C_{3-5}) de cadena lineal, un grupo metilen-dioxi o difluorometilen-dioxi, y

R^6 , R^{7a} ,

R^{7b} , R^{7c} tienen, independientemente entre sí, un significado seleccionado del grupo de hidrógeno, (alquil-(C_{1-18}))-carbonilo, (alquil-(C_{1-18}))-oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil-(C_{1-3}))-carbonilo,

A se selecciona del grupo formado por los grupos tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidropiran-3-il-oxi, tetrahidropiran-4-il-oxi, tetrahidrofuranil-alcoxi-(C_{1-3}), tetrahidropiranil-alcoxi-(C_{1-3}), pirrolidin-3-il-oxi, piperidin-3-il-oxi, piperidin-4-il-oxi, así como

pirrolidin-3-il-oxi, piperidin-3-il-oxi y piperidin-4-il-oxi, en donde en los tres grupos citados en último lugar, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con alquilo-(C_{1-4}), formilo, alquil-(C_{1-4})-carbonilo, alquil-(C_{1-4})-sulfonilo, ciano, aminocarbonilo, (alquil-(C_{1-4}))-aminocarbonilo, di-(alquil-(C_{1-4}))-aminocarbonilo o (alquil-(C_{1-4}))-oxicarbonilo,

ES 2 322 059 T3

en los que, en la definición de los restos anteriormente mencionados, bajo los grupos arilo citados se debe entender grupos fenilo o naftilo que, de manera independiente entre ellos, pueden estar mono-o disustituidos con R_h , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y R_h significa flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-(C_{1-3}), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi-(C_{1-3}), difluorometoxi, trifluorometoxi o ciano,

5

bajo los grupos heteroarilo citados en la definición de los restos anteriormente mencionados, se deben entender un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

10

o se debe entender un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en los que uno o dos grupos metino están sustituidos con átomos de nitrógeno,

o se debe entender un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en los que uno hasta tres grupos metino están sustituidos con átomos de nitrógeno,

15

en donde los grupos heteroarilo anteriormente mencionados pueden estar mono-o disustituidos con R_h , en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y R_h se define como se ha hecho anteriormente,

en donde, siempre que no se establezca lo contrario, los citados grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada,

20

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Glucopiranosiloxi-pirazoles de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

25

R^1 significa tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuranil-metilo o tetrahidropiranil-metilo, y

R^2 significa metilo o trifluorometilo,

30

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 2-cian-2-propilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidropiran-3-il-oxi, tetrahidropiran-4-il-oxi, tetrahidrofuranil-metiloxi, tetrahidropiranil-metiloxi, metilsulfanilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, ciclopropiliden-metilo, etinilo, fenilo, fluorofenilo, piridilo o metil-tiazolilo, y

35

R^4 significa hidrógeno o flúor, o

R^3 , junto con R^4 , siempre que estén unidos a átomos de carbono adyacentes, significa también 1-3-propileno, metilen-dioxi o difluorometilen-dioxi, y

40

R^5 significa hidrógeno, y

R^6 significa hidrógeno, (alquil-(C_{1-8}))-oxicarbonilo o alquil-(C_{1-8})-carbonilo,

45

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Glucopiranosiloxi-pirazoles de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

50

R^1 significa tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidrofuran-2-il-metilo,

R^2 significa metilo,

R^3 significa metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, tetrahidrofuran-3-il-oxi, tetrahidropiran-4-il-oxi o tetrahidrofuranil-metiloxi,

55

R^4 significa hidrógeno o flúor,

R^5 significa hidrógeno, y

60

R^6 significa hidrógeno, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Glucopiranosiloxi-pirazoles de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que significan

65

R^1 tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

ES 2 322 059 T3

R² metilo,

R³ metilo, etilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

5 R⁴ hidrógeno o flúor,

R⁵ hidrógeno,

R⁶ hidrógeno, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, y

10 R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} hidrógeno,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

15 5. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, seleccionados del grupo formado por

(a) 1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol,

20 (b) 1-(tetrahidropiran-4-il)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-etilbencil)-5-metil-1H-pirazol,

(c) 1-(tetrahidropiran-4-il)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol

así como sus derivados en los que R⁶ tiene un significado, según la invención, diferente de hidrógeno y, en especial, R⁶ significa etoxicarbonilo o metoxicarbonilo,

25 incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

30 7. Medicamento que contiene un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 6, eventualmente junto a una o múltiples vehículos y/o agentes diluyentes inertes.

35 8. Uso de al menos uno de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, o de una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o trastornos sobre los que se puede influir mediante la inhibición del co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT.

40 9. Uso de al menos un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, o de una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades metabólicas.

45 10. Uso según la reivindicación 9, **caracterizado** porque la enfermedad metabólica se selecciona del grupo formado por diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, complicaciones diabéticas, acidosis metabólica o cetosis, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastornos del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de la más diversa etiología, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, adiposidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema, hiperuricemia.

50 11. Uso de al menos un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, o de una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento para inhibir el co-transportador de glucosa dependiente del sodio SGLT.

55 12. Uso de al menos un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, o de una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento para evitar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o recuperar la funcionalidad de las células beta pancreáticas.

60 13. Uso de al menos un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, o de una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 6, para la preparación de diuréticos y/o antihipertensivos.

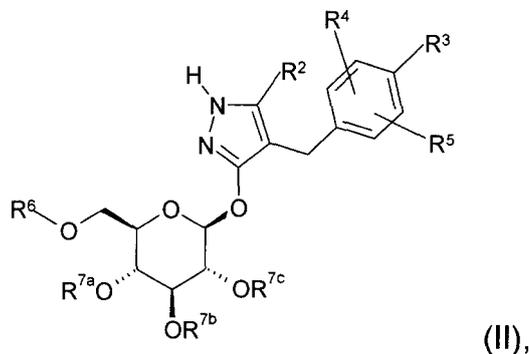
14. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se procesa, por vías no químicas, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal fisiológicamente aceptable según la reivindicación 6, en uno o múltiples vehículos y/o diluyentes inertes.

65 15. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque

ES 2 322 059 T3

a) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en los que R¹ representa uno de los grupos mencionados en las reivindicaciones 1 a 5,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en el que

R² hasta R⁶, así como R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} son como se han definido en las reivindicaciones 1 a 5, con un compuesto de la fórmula general

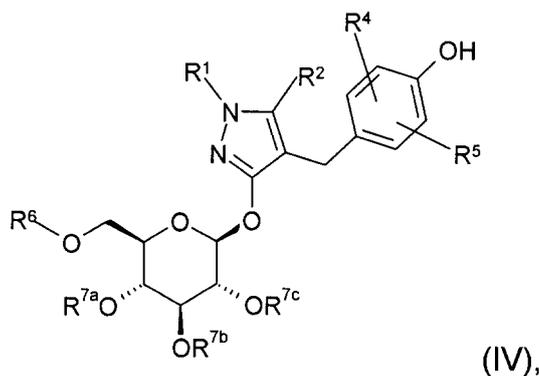


en el que

R^{1'} posee los significados inicialmente indicados para R¹, y Z¹ representa un grupo de salida, o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en los que R³ representa alcoxi-(C₁₋₆) eventualmente sustituido, cicloalquil-(C₃₋₆)-oxi, cicloalquil-(C₃₋₅)-alcoxi-(C₁₋₃) o un significado seleccionado del Grupo A, definido según la reivindicación 1,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en el que

R¹, R² y R⁴ hasta R⁶, así como R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula general



en el que

R^{3'} representa alcoxi-(C₁₋₆) eventualmente sustituido, cicloalquil-(C₃₋₆)-oxi, cicloalquil-(C₃₋₅)-alcoxi-(C₁₋₃) o tiene un significado seleccionado del Grupo A, que se define de la forma anteriormente mencionada, y Z² representa un grupo de salida, preferentemente un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo sulfonilo, por ejemplo un grupo metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo, o un grupo hidroxilo, y

ES 2 322 059 T3

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I obtenido de esta forma, en el que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, se convierte por acilación en el correspondiente compuesto de acilo de la fórmula general I, y/o

5 en caso necesario, se vuelve a separar uno de los restos protectores utilizados en las reacciones anteriormente descritas, y/o

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

10 un compuesto de la fórmula general I obtenido de esta forma se convierte en sus sales, en especial para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente aceptables.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65