

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 016**

51 Int. Cl.:  
**C07D 309/10** (2006.01)  
**A61K 31/351** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07726367 .1**  
96 Fecha de presentación: **14.02.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1989191**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE BENZONITRILLO SUSTITUIDOS POR GLUCOPIRANOSILO, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN TALES TIPOS DE COMPUESTOS, SU USO Y PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACIÓN.**

30 Prioridad:  
15.02.2006 EP 06101711  
03.05.2006 EP 06113412  
27.11.2006 EP 06124833

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
24.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
24.11.2011

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH  
BINGER STRASSE 173  
55216 Ingelheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:  
**ECKHARDT, Matthias;  
EICKELMANN, Peter;  
HIMMELSBACH, Frank;  
SAUER, Achim y  
THOMAS, Leo**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

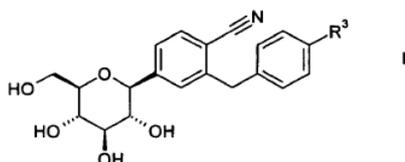
ES 2 369 016 T3

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

Derivados de benzonitrilo sustituidos por glucopiranosilo, composiciones farmacéuticas que contienen tales tipos de compuestos, su uso y procedimiento para su fabricación

La presente invención, se refiere a derivados de benzonitrilo sustituidos por glucopiranosilo, de la fórmula general I



en donde, el grupo  $R^3$ , se define posteriormente, más abajo, incluyendo los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas de éstos y las sales de éstos. La invención, se refiere, adicionalmente, a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I, en concordancia con la invención, así como al uso de un compuesto en concordancia con la invención, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos metabólicos. Adicionalmente, además, la invención, se refiere a procedimientos para preparar una composición farmacéutica, así como un compuesto en concordancia con la invención.

En la literatura, se proponen compuestos que tienen un efecto inhibitorio en el cotransportador de glucosa sodio-dependiente SGLT2, para el tratamiento de enfermedades, de una forma particular, de la diabetes.

Los grupos aromáticos sustituidos por glucopiranosilo y la preparación de éstos, y su posible actividad como inhibidores de SGLT2, se conocen ya, a raíz de la solicitud de patente internacional WO 2005 / 093 877, y de las publicaciones citadas en ella.

Finalidad de la invención

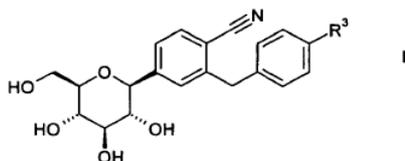
La finalidad de la presente invención, es la de encontrar nuevos derivados de benzonitrilo sustituidos por glucopiranosilo, de una forma particular, aquéllos que son activos con respecto al cotransportador de glucosa sodio-dependiente SGLT, de una forma particular, SGLT2. Una finalidad adicional de la presente invención, es la de descubrir derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo, los cuales tengan un efecto inhibitorio mejorado, en el cotransportador de glucosa sodio-dependiente SGLT2, in vitro o in vivo, comparado con compuestos conocidos, estructuralmente similares, y / o que tengan mejores propiedades farmacológicas o farmacocinéticas.

Una finalidad adicional de la presente invención, es la de proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas, las cuales sean apropiadas para la prevención y / o tratamiento de trastornos metabólicos, de una forma particular, la diabetes.

Otras finalidades de la presente invención, resultarán evidentes, para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, directamente, a partir de las observaciones o comentarios que se han facilitado anteriormente, arriba, y las que se facilitan a continuación.

Objeto de la invención

En un primer aspecto, la invención, se refiere a derivados de benzonitrilo sustituidos por glucopiranosilo de la fórmula I,



en donde,

$R^3$ , significa metiloxi, etiloxi e isopropiloxi, incluyendo a las sales de éstos, fisiológicamente aceptables.

Los compuestos en concordancia con la presente invención, y sus sales fisiológicamente aceptables, tienen una propiedades farmacéuticamente valiosas, particularmente, un efecto inhibitorio en el cotransportador de glucosa sodio-dependiente SGLT, particularmente, en el SGLT2. Adicionalmente, además, los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden tener un efecto inhibitorio en el cotransportador de glucosa sodio-dependiente

SGLT1. En comparación con un posible efecto inhibitorio sobre el SGLT1, los compuestos en concordancia con la presente invención, inhiben, de una forma preferible, al SGLT2, de una forma selectiva.

5 La presente invención, se refiere, también, a sales fisiológicamente aceptables, las cuales contienen, por lo menos, un compuesto en concordancia con la invención, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10 La invención, se refiere, asimismo, a composiciones farmacéuticas, las cuales contienen por lo menos un compuesto en concordancia con la invención, a una sal de éste, fisiológicamente aceptable, en concordancia con la invención, opcionalmente, conjuntamente con uno o más portadores y / o diluyentes.

15 La presente invención, se refiere, también, al uso de por lo menos un compuesto en concordancia con la invención, o a una sal de éste, fisiológicamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica, la cual sea apropiada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o condiciones, las cuales puedan influenciarse mediante la inhibición del cotransportador de glucosa sodio-dependiente SGLT, de una forma particular, el SGLT2.

20 La presente invención, se refiere, también al uso de por lo menos un compuesto, en concordancia con la presente invención, o una sal de éste, fisiológicamente aceptable, para preparar una composición farmacéutica que sea apropiada para el tratamiento de uno o más trastornos metabólicos.

25 En un aspecto adicional de la presente invención, ésta se refiere al uso de por lo menos un compuesto de la presente invención o una de sus sales, fisiológicamente aceptables, para tratar una composición farmacéutica, para prevenir la degeneración de las células beta pancreáticas y / o para mejorar y / o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas.

30 En un aspecto adicional, la presente invención, se refiere al uso de por lo menos un compuesto de la presente invención o una de sus sales, fisiológicamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica, para prevenir, enlentecer, retardar o tratar enfermedades o condiciones, atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado, en un paciente que se encuentre en necesidad de éste.

35 Esta invención, se refiere, también, al uso de por lo menos un compuesto de la presente invención o una de sus sales, fisiológicamente aceptables, para preparar una composición farmacéutica, para inhibir el cotransportador de glucosa sodio-dependiente SGLT, de una forma particular, el SGLT2.

40 Esta invención, se refiere adicionalmente a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica en concordancia con la invención, caracterizado por el hecho de que, un compuesto de la presente invención o una de sus sales, fisiológicamente aceptables, se incorpora en uno o más portadores o soportes y / o diluyentes, mediante un procedimiento no químico.

45 Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a nuevos intermediarios, según se describe en los esquemas de reacción y en la parte experimental facilitada posteriormente, a continuación.

#### Descripción detallada de la invención

50 Los aspectos en concordancia con la presente invención, de una forma particular, los compuestos, composiciones farmacéuticas y usos de éstos, se refieren a derivados de benzonitrilo sustituidos por glucopiranosilo, de la fórmula general I, tal y como se definen en la parte que sigue de este documento, incluyendo a los tautómeros, estereoisómeros, o mezclas de éstos, y sales de éstos, fisiológicamente aceptables.

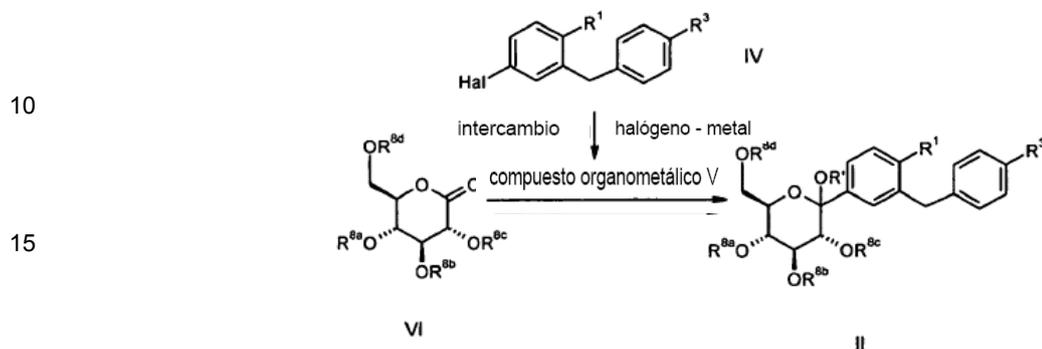
55 De una forma preferible, los grupos hidroxilo de los grupos  $\beta$ -D-glucopiranosilo, se encuentran insustituidos o únicamente el grupo hidroxilo O-6 del grupo  $\beta$ -glucopiranosilo, se encuentra sustituido, de la forma que se define. Los sustituyentes preferidos, se seleccionan de entre alquil-C<sub>1-8</sub>)carbonilo, alquil-C<sub>1-8</sub>)oxicarbonilo y fenilcarbonilo. Los sustituyentes todavía más preferidos, se selecciona de entre acetilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, de una forma particular, acetilo y etoxicarbonilo.

60 La nomenclatura en las fórmulas estructurales, utilizada anteriormente, arriba, y posteriormente, a continuación, en las cuales, un enlace de un sustituyente de un grupo cíclico, como por ejemplo, un grupo fenilo, se muestra hacia el centro del grupo cíclico, significa, a menos que se especifique de otro modo, el hecho de que, este sustituyente, puede encontrarse enlazado a cualquier posición libre del grupo cíclico, que porte un átomo de H.

65 Los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden obtenerse utilizando procedimientos de síntesis en principio conocidos. De una forma preferible, los compuestos, se obtienen mediante los procedimientos que se facilitan a continuación, en concordancia con la presente invención, los cuales se describen, en mayor detalle, en la parte que sigue de este documento.

Los derivados de glucosa de la fórmula II en concordancia con la invención, pueden sintetizarse a partir de gluconolactona o un derivado de ésta, mediante la adición de compuesto deseado de bencilbenceno, en forma de un compuesto organometálico (Esquema 1).

5 Esquema 1: Adición de un compuesto organometálico de una gluconolactona

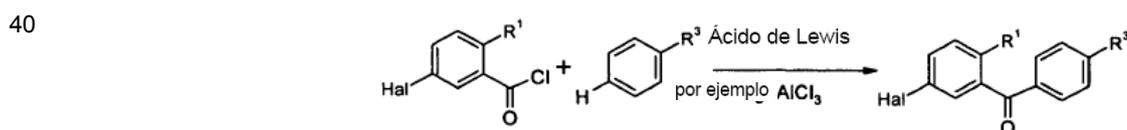


La reacción en concordancia con el Esquema 1, se lleva a cabo, de una forma preferible, partiendo de un compuesto de bencilbenceno halogenado de la fórmula general IV, en donde, Hal, significa cloro, bromo ó yodo, R<sup>1</sup>, en el Esquema 1, significa ciano ó un grupo que puede convertirse, subsiguientemente, en un grupo ciano, tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o derivado de ésta, un grupo de boro ó silicio, una función aldehído, protegida u oculta, tal como, por ejemplo, acetal ó tiazol, una funcionalidad amino, protegida u oculta, tal como, por ejemplo, nitro. El reactivo de Grignard ó litio de bencilbenceno (V), puede prepararse a partir del correspondiente bencilbenceno IV, clorado, bromado o yodado, bien ya sea vía una denominada reacción de intercambio halógeno – metal, o bien ya sea mediante la inserción del metal, en el enlace de carbono – halógeno. El intercambio halógeno – metal, para sintetizar el correspondiente compuesto de litio V, puede llevarse a cabo, por ejemplo, con un compuesto de organolitio, tal como, por ejemplo, n-sec.- ó tert.-butil-litio. El compuesto análogo de magnesio, puede también generarse mediante un intercambio de halógeno – metal, con un reactivo de Grignard apropiado, tal como, por ejemplo, bromuro o cloruro de isopropil- ó sec.-butilmagnesio, ó diisopropil- ó di-sec.-butilmagnesio, sin la presencia de una sal adicional, o en presencia de ésta, tal como, por ejemplo, cloruro de litio, la cual puede acelerar el proceso de metalación; el compuesto específico de organomagnesio de trasmetalación, puede también generarse in situ, a partir de precursores apropiados (véase, por ejemplo, Angew. Chem. 2004, 116, 3396-3399 y Angew. Chem. 2006, 118, 165-169 y las referencias citadas en dichos trabajos). Adicionalmente, además, puede también emplearse, asimismo, los complejos ato de compuestos de organomagnesio, resultantes de la combinación de, por ejemplo, cloruro o bromuro de butilmagnesio ó cloruro o bromuro de isobutilmagnesio y butil-litio, (véase, por ejemplo, Angew. Chem. 2000, 112, 2594-2596 y Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4841-4844, y las referencias citadas en dichos trabajos). Las reacciones de intercambio halógeno – metal, se llevan a cabo, de una forma preferente, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 40°C y – 100°C, de una forma particular, entre 10°C y –80°C, en un disolvente inerte, o mezclas de éstos, tales como, por ejemplo, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, hexano, dimetilsulfóxido, diclorometano, o mezclas de entre éstos. Los compuestos derivatizados de magnesio o litio obtenidos de este modo, pueden opcionalmente transmetalizarse con sales metálicas, tales como, por ejemplo, tricloruro de cerio, cloruro ó bromuro de cinc, cloruro ó bromuro de indio, para formar compuestos organometálicos alternativos (V), apropiados para adición. De una forma alternativa, el compuesto organometálico V, puede también prepararse procediendo a insertar un metal, en un enlace carbono – halógeno del compuesto haloaromático IV. El litio o el magnesio, son metales elementales apropiados para esta transformación. La inserción, puede llevarse a cabo en disolventes, tales como, por ejemplo, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, exano, dimetilsulfóxido, y mezclas de entre éstos, a unas temperaturas comprendidas dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 80 hasta aproximadamente 100°C, de una forma preferible, desde aproximadamente – 70 hasta aproximadamente 40°C. En los casos en los cuales no tiene lugar una reacción espontánea, puede ser necesaria una activación previa del metal, tal como, por ejemplo, un tratamiento con 1,2-dibromoetano, yodo, cloruro de trimetilsilicio, ácido acético, ácido clorhídrico y / o sonicación (tratamiento con ultrasonidos). La adición del compuesto organometálico V a la gluconolactona o derivados de de ésta (VI), se lleva a cabo, de una forma preferible, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 40°C y –100°C, de una forma particularmente preferible, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde 0 hasta 80°C, en un disolvente inerte, o mezcla de éstos, para obtener un compuesto de la fórmula II. Todas las reacciones anteriores, pueden realizarse en al aire, si bien es preferible su ejecución bajo una atmósfera de gas inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción de metalación y / o de acoplamiento, puede también llevarse a cabo en microreactores y / o micromezcladoras, los cuales permitan unos altos grados de intercambio; como, por ejemplo, de una forma análoga a los procedimientos descritos en la publicación de patente internacional WO 2004 / 076 470. Los disolventes apropiados para la adición del grupo fenilo metalado V, a la gluconolactona VI apropiadamente protegida son, por ejemplo, el éter dietílico, el dimetoxietano, el benceno, el tolueno, el cloruro de metileno, el hexano, el tetrahidrofurano, el dioxano, la N-metil-pirrolidona, y mezclas de entre éstos. La reacciones de adición, pueden llevarse a cabo sin ninguna clase de adyuvantes adicionales o, en el caso de compañeros de acoplamiento de

reacción lenta o difícil, en presencia de un promotor, tal como, por ejemplo,  $\text{BF}_3^+\text{OEt}_2$  ó  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (véase M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester / New York / Brisbane / Toronto / Singapur, 1994). Las definiciones preferidas para los sustituyentes  $\text{R}^8$ , en el Esquema 1 son, bencilo, bencilo sustituido, alilo, trialkilsililo, de una forma particularmente preferible, trimetilsililo, trisopropilsililo, alilo, 4-metoxibencilo y bencilo. Si dos sustituyentes  $\text{R}^8$  contiguos, se encuentran enlazados conjuntamente, estos dos sustituyentes, de una forma preferible, forman parte de un bencilidenoacetal, un 4-metoxibencilidenoacetal, un isopropilacetal, o constituyen un dioxano con 2,3-dimetoxibutileno, el cual se encuentra enlazado, vía las posiciones 2 y 3 del butano con los átomos de oxígeno contiguos de la piranosa. El grupo  $\text{R}'$ , de una forma preferible, significa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ , ó alquiloxicarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ , de una forma particularmente preferible, hidrógeno, metilo ó etilo. El grupo  $\text{R}'$ , se introduce después de la adición del compuesto organometálico V, o de un derivado de éste, a la gluconolactona VI. Si  $\text{R}'$  es igual a hidrógeno o a alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , la solución de reacción, se trata con un alcohol, tal como, por ejemplo, metanol o etanol, o agua, en presencia de un ácido tal como el ácido acético, el ácido metanosulfónico, el ácido toluenosulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido trifluoroacético, ó el ácido clorhídrico.  $\text{R}'$ , puede también acoplarse después de la preparación del compuesto de hidrogeno II, procediendo a hacer reaccionar el grupo hidroxilo anomérico, con un electrofilo apropiado, tal como, por ejemplo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, yoduro de etilo, sulfato de dietilo, cloruro de acetilo, ó anhídrido acético, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, etildiisopropilamina, carbonato de sodio ó de potasio ó de cesio, hidróxido de sodio ó de potasio ó de cesio. El grupo hidroxilo, puede también desprotonizarse, previamente a la adición del electrofilo con, por ejemplo, hidróxido sódico. Durante la instalación de  $\text{R}'$ , los grupos protectores  $\text{R}^8$ , pueden dividirse, si éstos son lábiles, bajo las condiciones de reacción empleadas, dando como resultado el correspondiente compuesto protonizado, es decir, el compuesto II, en el cual,  $\text{R}^8$ , es igual a H.

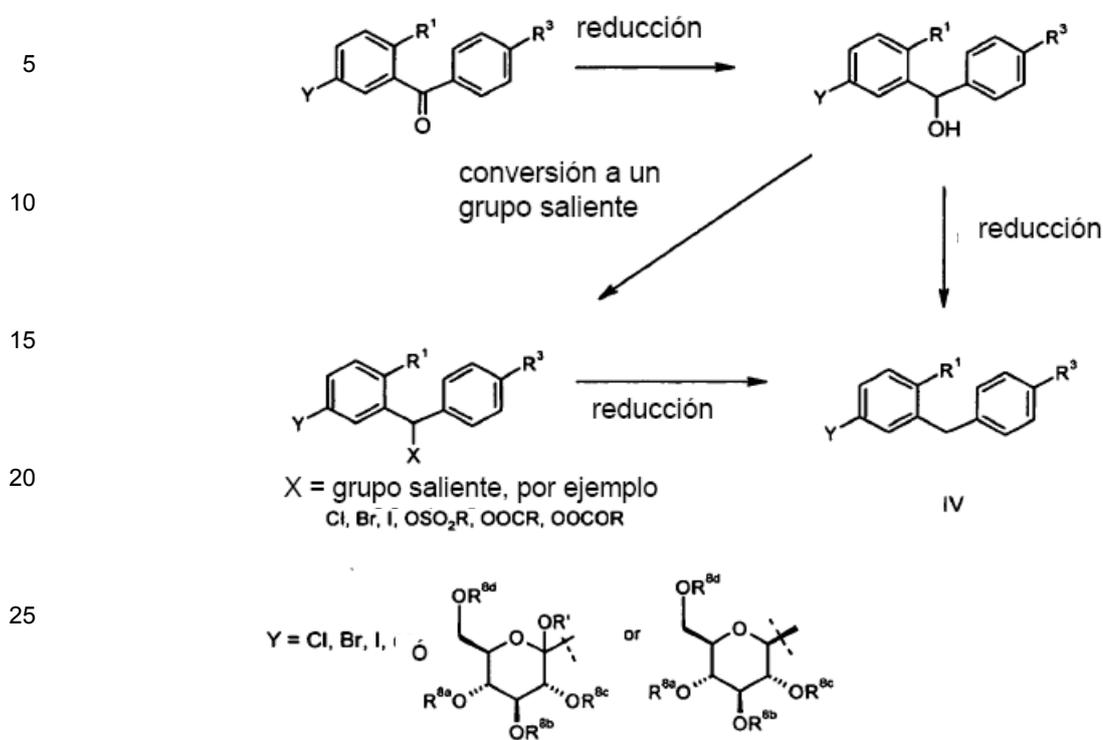
La síntesis del compuesto haloaromático de la fórmula IV, puede llevarse a cabo, utilizando una transformación estándar, en la química orgánica, o por lo menos, procedimientos conocidos por a raíz de la literatura especializada en la síntesis orgánica (véase, "inter alia", J. March, *Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4ª Edición, John Wiley & Sons, Chichester / New York / Brisbane / Toronto / Singapur, 1992 y la literatura citada en dicho trabajo). De una forma más específica, el uso de metales de transición y de compuestos organometálicos, para la síntesis de compuestos aromáticos, se detalla en diferentes monografías (véase, por ejemplo, L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruijse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998; M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester / New York / Brisbane / Toronto / Singapur, 1994; P.J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997, y las referencias citadas en dichos trabajos). Las estrategias de síntesis descritas en la parte que sigue de este documento, proporcionan una demostración de ésta, por vía de ejemplo. Adicionalmente, además, la parte aglicón, puede también reunirse con la porción de piranosa, que se encuentra ya presente, utilizando los mismos procedimientos sintéticos.

Esquema 2: Síntesis del fragmento de diarilcetona



El esquema 2, muestra la preparación de un compuesto precursor, el cual puede servir para la síntesis del compuesto haloaromático de la fórmula IV, a partir de un cloruro de benzoilo, y un segundo grupo aromático, aplicando las condiciones de acilación de Friedel – Crafts, o variaciones de éstas.  $\text{R}^1$ , en el Esquema 2, significa ciano, o un grupo que puede convertirse subsiguientemente en un grupo ciano, tal como cloro, bromo, carboxi, éter carboxílico, carboxamida, o un derivado de ésta, una función aldehído, protegida u oculta, tal como, por ejemplo, tioacetal ó tiazol, o una funcionalidad amino, protegida u oculta, tal como, por ejemplo, nitro. Esta reacción clásica, tiene una amplia esfera de sustratos, y ésta se lleva a cabo, comúnmente, en presencia de un catalizador, el cual se utiliza en unas cantidades catalíticas o estequiométricas, tales como, por ejemplo,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ , yodo, hierro,  $\text{ZnCl}_2$ , ácido sulfúrico, ó ácido trifluorometanosulfónico. En lugar del cloruro de benzoilo, puede también utilizarse el correspondiente ácido carboxílico, anhídrido, éster o benzonitrilo. Las reacciones, de una forma preferible, se llevan a cabo e3n hidrocarburos clorados, tales como, por ejemplo, diclorometano y 1,2-dicloroetano, a temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde  $-30$  hasta  $120^\circ\text{C}$ , de una forma preferible, de  $30$  a  $100^\circ\text{C}$ . no obstante, son también posibles reacciones exentas de disolventes, o reacciones en hornos de microondas.

Esquema 3: Reducción de diarilcetonas y diarilmetanoles a diarilmetanos



En el Esquema 3, el sustituyente R, significa alquilo C<sub>1-3</sub> ó arilo y, R<sup>1</sup>, significa ciano, o un grupo el cual puede convertirse, subsiguientemente, en un grupo ciano, tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida, o un derivado de éste, un grupo boro o un grupo sililo, una función aldehído, protegida o enmascarada, tal como, por ejemplo, acetal o tiazol, o una función protegida o enmascarada, tal como, por ejemplo, acetal o tiazol, o una función amino, protegida o enmascarada, tal como, por ejemplo, nitro. Partiendo de la diarilcetona o el diarilmetanol, el diarilmetano, es accesible, en una o dos etapas de reacción. La diarilcetona, puede reducirse a la diarilmetona, en dos etapas, vía el correspondiente difenilmetanol o en una etapa. En la variante de dos etapas, la cetona, se reduce, con un agente reductor, tal como, por ejemplo, un hidruro metálico, como por ejemplo, NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, ó iBu<sub>2</sub>AlH, para formar un alcohol. El alcohol resultante, puede convertirse, en presencia de un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub>, InCl<sub>3</sub>, ó AlCl<sub>3</sub> ó un ácido de Brönsted, tal como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido trifluoroacético, ó el ácido acético, con un agente reductor, tal como, por ejemplo, Et<sub>3</sub>SiH, NaBH<sub>4</sub>, ó Ph<sub>2</sub>SiClH, en el deseado difenilmetano. El procedimiento de una etapa, partiendo de la cetona, para obtener el difenilmetano, puede llevarse a cabo, por ejemplo, con un silano, tal como, por ejemplo, el Et<sub>3</sub>SiH, o un hidruro de boro, tal como, por ejemplo, el NaBH<sub>4</sub>, ó un hidruro de aluminio, tal como el LiAlH<sub>4</sub>, en presencia de un ácido de Lewis o de Brönsted, al como, por ejemplo, BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub>, el (tris(pentafluorofenil)borano, el ácido trifluoroacético, el ácido clorhídrico, el cloruro de aluminio, o el InCl<sub>3</sub>. Las reacciones, se llevan a cabo, de una forma preferible, en disolventes tales como los hidrocarburos halogenados, tal como el diclorometano, el tolueno, el acetonitrilo, o mezclas de éstos, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los -30 hasta los 150°C, de una forma preferible, a una temperatura que va desde los 20 hasta los 100°C. Las reducciones con hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como, por ejemplo, el Pd en carbón vegetal, representan otro posible procedimiento de síntesis. Las reducciones en concordancia con el procedimiento de Wolff-Kishner ó variantes de éste, son también posibles. En primer lugar, la cetona, se convierte en hidrazina ó en un derivado de ésta, tal como, por ejemplo, la 1,2-bis(tert.-butildimetilsilil)hidrazina, en la hidrazona, la cual se descompone, bajo unas condiciones de reacción fuertemente básicas, y calentamiento, para formar difenilmetano y nitrógeno. La reacción, puede llevarse a cabo en una etapa de reacción o, después del aislamiento de la hidrazona o de un derivado de ésta, en dos etapas de reacción separadas. Las bases apropiadas, incluyen, por ejemplo, a KOH, NaOH, KOtBu, en disolventes, tale como, por ejemplo, etilenglicol, tolueno, DMSO, 2-(2-butoxietanoxi)etanol ó tert.-butanol; las reacciones exentas de disolventes, son también posibles. Las reacciones, pueden llevarse a cabo a unas temperaturas correspondientes a un nivel comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 20 hasta los 250°C, de una forma preferible, de 80 a 200°C. Una alternativa a las condiciones básicas de la reducción de Wolff-Kishner, es la reducción de Clemmensen, la cual tiene lugar bajo unas condiciones ácidas, la cual puede también utilizarse aquí. La función alcohol en diarilmetano, puede también transformarse, en primer lugar, en un grupo saliente mejor, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, acetato, carbonato, fosfato, ó

sulfato; la etapa de reducción subsiguiente, para formar el diarilmetano, se encuentra ampliamente descrita en la literatura de la química orgánica.

Esquema 4: Síntesis de la unidad diarilmetano y posibles compuestos precursores de ésta

5

10

15

20

25

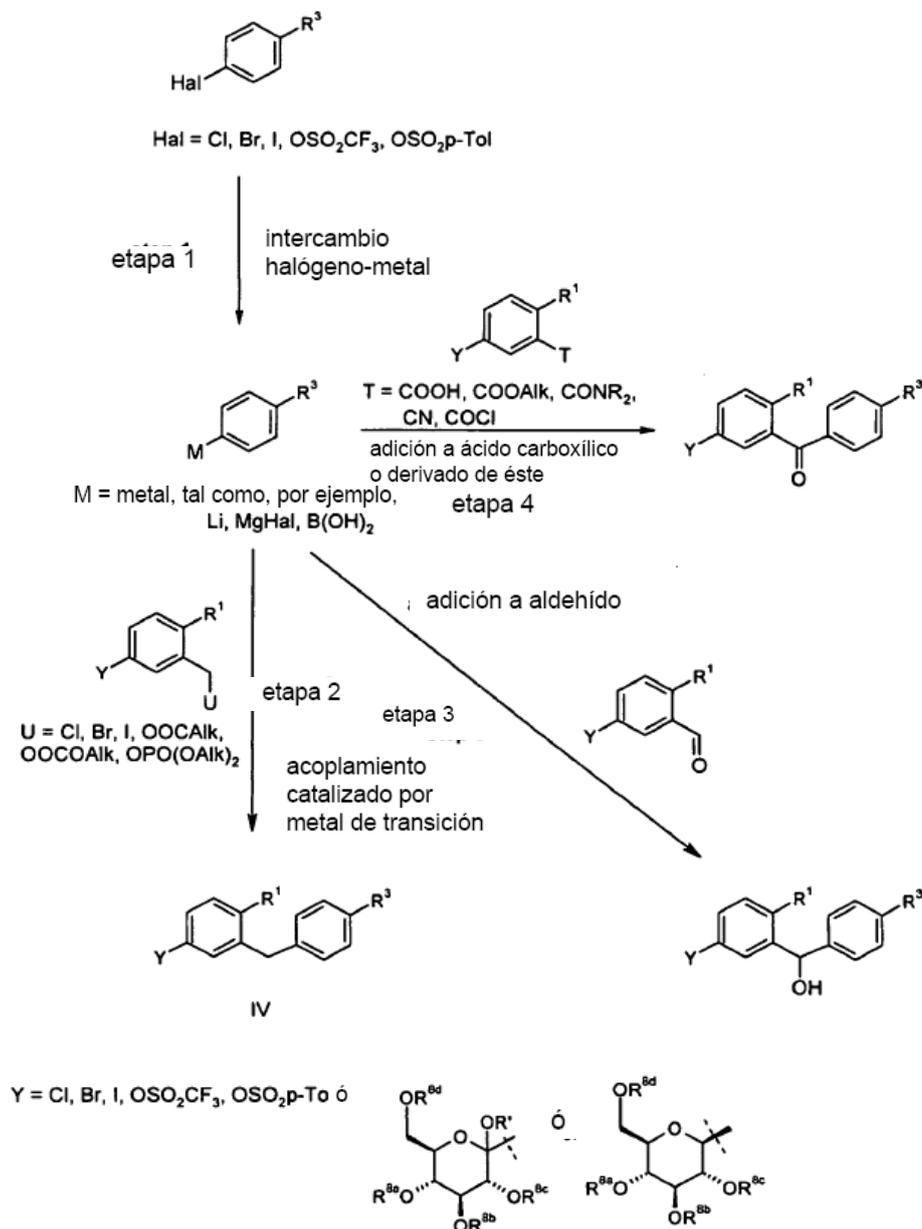
30

35

40

45

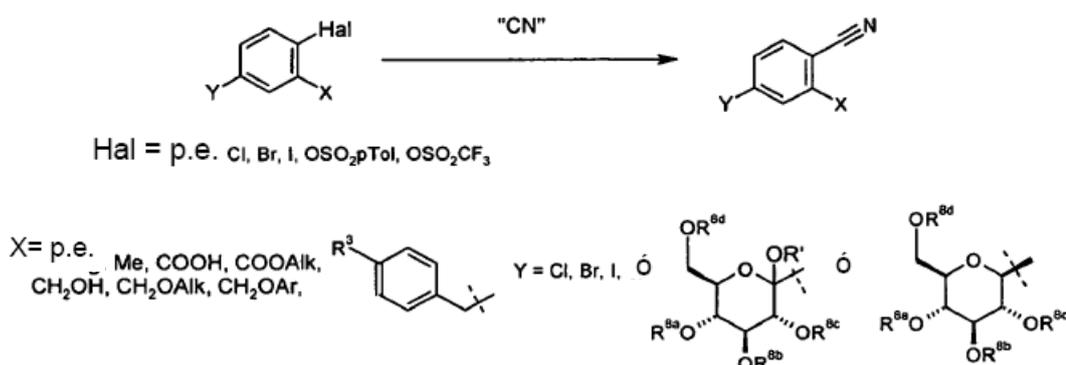
50



En el esquema 4, R<sup>1</sup>, significa ciano o un grupo saliente, el cual puede convertirse subsiguientemente en un grupo ciano, tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida, o un derivado de ésta, un grupo boro o sililo, una función protegida u oculta, tal como, por ejemplo, nitro. El término "Alk", significa alquilo C<sub>1-4</sub>, y cada sustituyente R, se selecciona, de una forma independiente la una con respecto a la otra, de entre el grupo consistente en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>. El esquema 4, muestra la síntesis de los diarilmetanos y posibles compuestos precursores de éstos, partiendo del grupo metalado fenilo. Los compuestos aromáticos sustituidos por litio o magnesio, pueden sintetizarse a partir de aromáticos clorados, bromados o yodados, mediante una reacción de intercambio halógeno – metal con, por ejemplo, butil-litio, halogenuro de isopropilmagnesio, ó diisopropilmagnesio, o mediante la inserción del metal elemental, en el enlace halógeno – carbono. El correspondiente compuesto sustituido por boro, tal como, por ejemplo, el ácido bórico, el éster del ácido borónico, o el dialquilarilborano, es accesible, a partir de estos grupos fenilo metalados, mediante la reacción con un electrofilo de boro, tal como, por ejemplo, el éster del ácido borónico ó un derivado de éste. Adicionalmente, además, el compuesto aromático borilado, puede también prepararse a partir del correspondiente precursor halogenado o pseudohalogenado, y un compuesto dibórico ó de borano, a través de

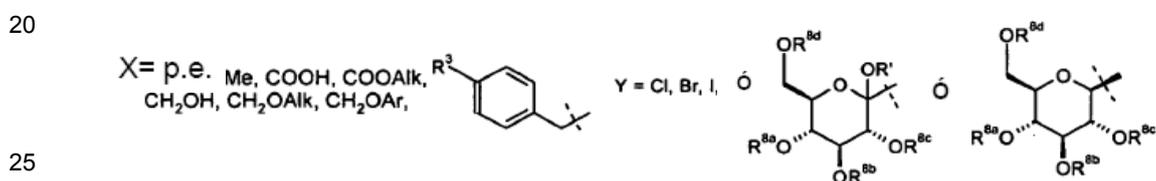
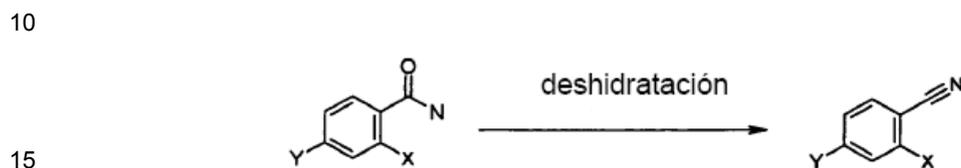
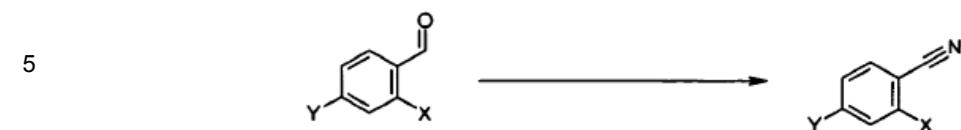
un metal de transición, como por ejemplo, paladio, una reacción catalizada (véase, por ejemplo, Tetrahedron Lett. 2003, páginas 4895-4898, y las referencias citada en ésta). Los compuestos de fenilo sustituidos por litio o magnesio, se añaden a los benzaldehídos (etapa 3) y ácido benzóicos o derivado de éstos (etapa 4), tales como los ésteres del ácido benzóico, las benzamidas, tales como, por ejemplo, del tipo Weinreb, benzonitrilos, o cloruros de benzoílo. Estas reacciones, pueden conducirse, principalmente, sin un catalizador de metal de transición adicional o transmetalación a otro metal, tal como, por ejemplo, cesio, indio, ó zinc; algunas veces, es ventajosa la utilización de una de estas últimas alternativas. Los ácidos arilborónicos, pueden añadirse a los benzaldehídos, por mediación de catalizador de rodio, proporcionando el respectivo diarilmetanol (véase, por ejemplo, Adv. Synth. Catal. 2001, páginas 343-350, y las referencias citadas en dicho trabajo). Adicionalmente, además, los ácidos arilborónicos, los ésteres de éstos, los dialquilarilboranos, o los arilfluoroboratos, pueden acoplarse con cloruros de benzoílo, mediatizados por un metal de transición, tal como, por ejemplo, paladio, un complejo o una sal de éste, proporcionando diarilcetonas. Los grupos fenilo metalados, pueden hacerse reaccionar con electrofilos de bencilo, tales como los cloruros, bromuros ó yoduros de fenilo, proporcionando diarilmetanos. Los compuestos de fenilo derivatizados con litio ó magnesio, se hacen reaccionar, de una forma favorable, pero no siempre necesaria, en presencia de un metal de transición, tal como, por ejemplo, cobre, hierro, ó paladio (véase, por ejemplo, Org. Lett. 2001, 3, 2871-2874 y las referencias citada en dicho trabajo). La transmetalación a partir de litio o magnesio, a, por ejemplo, boro, estaño, silicio ó cinc, proporciona, por ejemplo, los correspondientes ácidos borónicos aromáticos, estannos, silanos ó compuestos de cinc, respectivamente, los cuales pueden experimentar un acoplamiento con electrofilos de bencilo, como por ejemplo, halogenuros, carbonatos, fosfatos, sulfonatos ó ésteres carboxílicos de bencilo. La reacción, se conduce en presencia de un metal de transición, como por ejemplo, paladio, níquel, rodio, cobre, ó hierro (véase, por ejemplo, Tetrahedron Lett. 2004, páginas 8225-8228 y Org. Lett. 2005, páginas 4875-4878, y las referencias citadas en dichos trabajos).

Esquema 5: Introducción a la porción ciano



El esquema 5, presenta las posibles trayectorias o caminos para acoplar el residuo ciano al grupo fenilo central, en varias etapas de la síntesis de las moléculas diana. El grupo ciano, puede introducirse vía una reacción mediatizada por un metal de transición, de una apropiada fuente de ciano, tal como, por ejemplo, un cianuro de sodio, de potasio, de cinc ó de cobre, con un grupo fenilo halogenado o pseudohalogenado. Los catalizadores apropiados, pueden derivarse de metales de transición, tales como paladio, rodio, níquel, hierro ó cobre, los cuales puede utilizarse, de una forma elemental, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono, como sales tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro ó acetato de paladio, o complejos con, por ejemplo, fosfinas, tales como, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-tert-butilfosfina, ó dppf ó alquenos, tales como, por ejemplo, dibencilidenacetona. El catalizador activo, puede generarse in situ, o previamente a la adición de la mezcla de reacción. Los aditivos tales como, por ejemplo, el cinc, como elemento, o sal, pueden ser ventajosos (véase Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1849-1853 y Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1815-1818, y las referencias citadas en dichos trabajos). La reacción del correspondiente compuesto de cinc, de magnesio o de litio, accesible a partir del compuesto clorado, bromado o yodado, vía una reacción de intercambio halógeno – metal, o mediante la inserción del respectivo metal, en el enlace de halógeno, cian un electrofilo ciano, tal como, por ejemplo, el cianuro de toilsulfonilo, el bromuro de cianógeno, ó el cianato de 2-piridilo, es otro procedimiento viable para instalar la funcionalidad ciano (véase, por ejemplo, Synth. Commun. 1996, 3709-3714, y las referencias citadas en dicho trabajo).

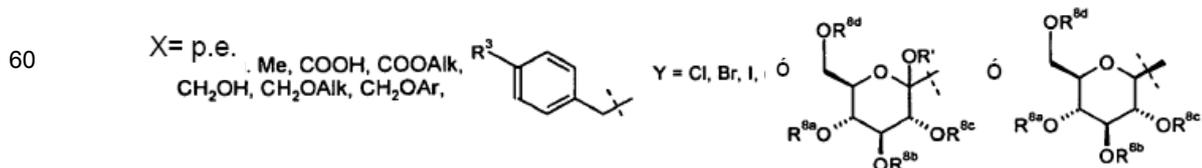
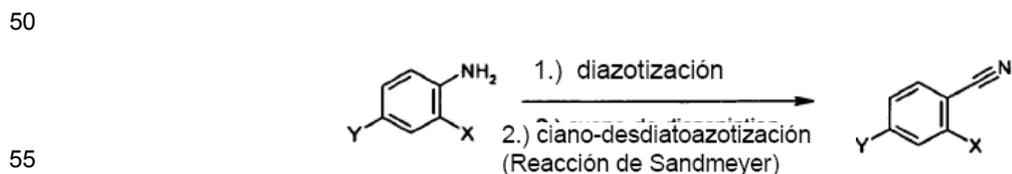
Esquema 6: Introducción del residuo ciano a partir de un derivado de aldehído o de ácido carboxílico.



Una introducción alternativa del grupo ciano, es la síntesis a partir de aldehído ó carboxamida (Esquema 6). La función aldehído en sí misma, puede introducirse como tal, protegerse u ocultarse (enmascararse). Los grupos protectores populares para la función aldehído, son los acetales, pero pueden también utilizarse otros grupos protectores (véase T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999). Las mascararas apropiadas para la función aldehído son, por ejemplo, las olefinas y los tiazoles. El aldehído, puede convertirse en la función ciano, utilizando, por ejemplo, hidroxilamina, en combinación con, por ejemplo, ácido fórmico, ácido clorhídrico concentrado, ácido polifosfórico ó piridina-tolueno. La oxima intermediaria, formada bajo dichas condiciones de reacción, puede aislarse, antes de la deshidratación,, para suministrar el producto final. Los reactivos alternativos de hidroxilamina, tales como, por ejemplo, la bistrifluoroacetilhidroxilamina y el NH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>, pueden asimismo utilizarse, y proporcionar el nitrilo, sin reactivos adicionales. Otros reactivos adicionales susceptibles de poderse aplicar, son, por ejemplo, el NH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> y el nitropropano en ácido acético, la trimetilsililazida ó la S,S-dimetilsulfurodiimida.

Las carboxiamidas, pueden ser, también, precursores apropiados de nitrilo. La conversión, puede llevarse a cabo con agentes deshidratantes, tales como, por ejemplo, el anhídrido del ácido trifluoroacético, el pentóxido fosforoso, el POCl<sub>3</sub>, la combinación CCl<sub>4</sub>-fosfina, la combinación Cl<sub>3</sub>COCl-amina, el reactivo de Burgess, el reactivo de Vilsmeier, el SOCl<sub>2</sub> ó el cloruro cianúrico. Partiendo de la correspondiente carboxamida monoalquilada, el ácido carboxílico, el éster o el cloruro carboxílico, es también factible la formación de nitrilo, según procedimiento "one pot" (procedimiento en un solo proceso), sin el aislamiento de cualquier intermediario.

Esquema 7: Introducción del residuo ciano, a partir de un precursor de anilina



65 Un procedimiento establecido para enfocar la cuestión de introducir la función nitrilo, es la denominada reacción de Sandmeyer con cianuro de cobre y el correspondiente compuesto de diazonio, accesible vía la diazotización del

derivativo de anilina. La síntesis de los compuestos de diazonio y su subsiguiente ciano-desdiazonización, se ha documentado, de una forma amplia, en la literatura de la química orgánica.

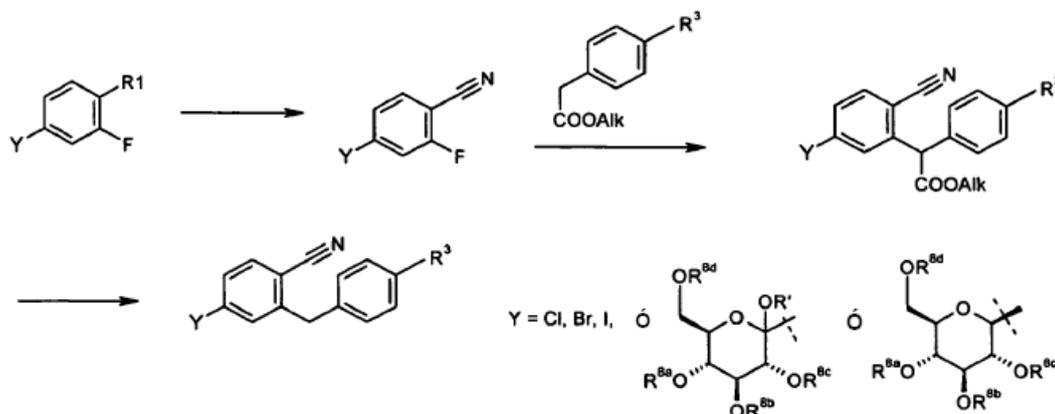
Esquema 8: Síntesis alternativa de la unidad diarilmetano

5

10

15

20



25

30

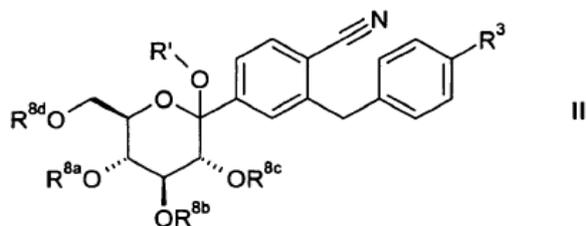
Un procedimiento alternativo para enfocar la cuestión de la construcción de la unidad diarilmetano, es la que se muestra en el Esquema 8. Éste utiliza un benzonitrilo sustituido por ortofluoro, el cual, o bien se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o bien puede obtenerse mediante los procedimientos mencionados anteriormente, arriba. El benzonitrilo sustituido por ortofluoro, se hace reaccionar con fenilacetato de alquilo, sustituido por  $R^3$ , bajo unas condiciones ácidas (véase, por ejemplo, J. Org. Chem. 55, 1990, 4817 - 4821; J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466), seguido por división del éster y descarboxilización (véase, por ejemplo, J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466; Org. Prep. Proced. Int. 37, 2005, 550-555) o desalcoxicarbonilización directa (véase, por ejemplo, J. Med. Chem. 46, 2003, 5249 - 5257; Angew. Chem. Int. Ed. 47, 2004, 6493 - 6496).

35

Con objeto de preparar compuestos de la fórmula general I, en el procedimiento a) en concordancia con la presente invención, se procede a hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II

40

45



50

en donde,  $R^1$  y  $R^3$  son tal y como se éstas se han definido, anteriormente, arriba, y  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$  y  $R^{8d}$ , son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba y, de una forma independiente la una con respecto a las otras, representan, por ejemplo, acilo, privaloilo, benzilo, tert.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alilo, trialkilsililo, bencilo ó bencilo sustituido, o en cada caso, dos grupos contiguos  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$ , forman un bencilidenacetalo o un isopropilidenacetalo, ó un grupo 2,3-dimetoxi-butileno, el cual se encuentra unido, vía la posición 2 y 3 del grupo butileno, a los átomos de oxígeno del anillo de piranosa, y forma, con ellos, un dioxano sustituido,

55

el cual puede obtenerse de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, con un agente reductor, en presencia de un ácido de Lewis o de Brönsted.

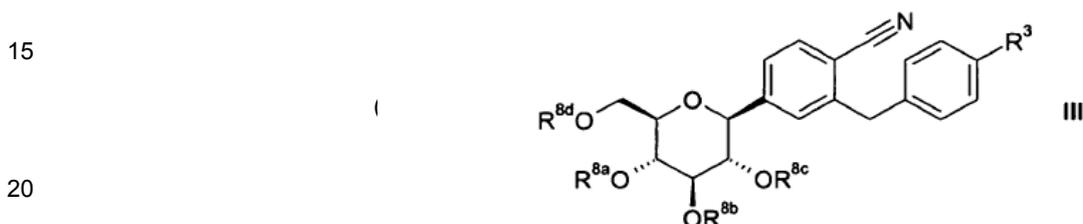
60

Los agentes reductores apropiados para la reacción, incluyen, por ejemplo, silanos, tal como, por ejemplo, trietil-, tripropil-, triisopropil-, o difenilpropano, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de cinc, boranos, hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, ó yoduro de samario. Las reducciones, se llevan a sin la presencia, o con ella, de un ácido de Brönsted apropiado, tal como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido toluenosulfónico, el ácido trifluoroacético, ó el ácido acético, o un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro, trimetilsililtriflato, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, triflato de escandio, o yoduro de cinc. En dependencia del agente reductor y el ácido, la reacción, puede llevarse a cabo en un disolvente, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, hexano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etanol, agua, o mezclas de entre éstos, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de

65

unos márgenes situados entre  $-60^{\circ}\text{C}$  y  $120^{\circ}\text{C}$ . Una combinación particularmente apropiada de los reactivos, consiste, por ejemplo, en trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro, el cual se utiliza, de una forma conveniente, en acetonitrilo o diclorometano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre  $-60^{\circ}\text{C}$  y  $60^{\circ}\text{C}$ . Adicionalmente, además, puede utilizarse hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como, por ejemplo, paladio o carbón vegetal, o níquel Raney, en disolventes tales como el tetrahidrofurano, el acetato de etilo, el metanol, el etanol, agua ó ácido acético, para la transformación descrita.

De una forma alternativa, con objeto de preparar los compuestos de la fórmula general I, en concordancia con el procedimiento b) en concordancia con la presente invención, se procede a dividir los grupo protectores, en un compuesto de la fórmula general III



en donde,  $\text{R}^3$ , es tal y como ésta se ha definido anteriormente, arriba, y  $\text{R}^{8a}$  a  $\text{R}^{8d}$ , significan uno de los grupos protectores definidos anteriormente, arriba, tal como, por ejemplo, un grupo acilo, arilmetilo, alilo, acetal, cetal, ó sililo, y el cual puede obtenerse, por ejemplo, mediante reducción a partir del compuesto de la fórmula II, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba.

Se entenderá el hecho de que, uno o varios de los grupos  $\text{R}^{8a}$  a  $\text{R}^{8d}$ , pueden cambiarse, durante el procedimiento sintético anteriormente mencionado, arriba.

Cualquier grupo acilo protector utilizado, se divide, por ejemplo, hidrolíticamente o en disolvente acuoso, como por ejemplo, en agua, isopropanol / agua, ácido acético / agua, tetrahidrofurano / agua, ó dioxano / agua, en presencia de un ácido, tal como el ácido trifluoroacético, el ácido clorhídrico ó el ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino, tal como el hidróxido de litio, el hidróxido sódico ó el hidróxido potásico, o apróticamente, como por ejemplo, en presencia de yodotrimetilsilano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre  $0$  y  $120^{\circ}\text{C}$ , de una forma preferible, a temperaturas situadas entre  $10$  y  $100^{\circ}\text{C}$ . De una forma preferible, un grupo trifluoroacetilo, se divide mediante el tratamiento con un ácido, tal como el ácido clorhídrico, opcionalmente, en presencia de un disolvente, tal como el ácido acético, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre  $50$  y  $120^{\circ}\text{C}$ , ó mediante el tratamiento con una solución de hidróxido sódico, opcionalmente, en presencia de un disolvente, tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre  $0$  y  $50^{\circ}\text{C}$ .

Cualquier grupo protector acetal o cetal utilizado, se divide, por ejemplo, hidrolíticamente o en disolvente acuoso, como por ejemplo, en agua, isopropanol / agua, ácido acético / agua, tetrahidrofurano / agua, ó dioxano / agua, en presencia de un ácido, tal como el ácido trifluoroacético, el ácido clorhídrico ó el ácido sulfúrico, o apróticamente, como por ejemplo, en presencia de yodotrimetilsilano, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre  $0$  y  $120^{\circ}\text{C}$ , de una forma preferible, a temperaturas situadas entre  $10$  y  $100^{\circ}\text{C}$ .

Un grupo trimetilsililo, se divide, por ejemplo, en agua, en una mezcla de un disolvente acuoso o un alcohol inferior, tal como metanol ó etanol, en presencia de una base, tal como el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio, el carbonato potásico, o el metóxido sódico.

En los disolventes acuosos o alcohólicos, los ácidos, tales como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido trifluoroacético, o el ácido acético, son también apropiados. Para dividir en disolventes orgánicos, tales como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano ó diclorometano, es también apropiado el proceder a utilizar reactivos de fluoruros, tales como, por ejemplo, el fluoruro de tetrabutylamonio.

Un grupo bencilo, metoxibencilo ó benciloxicarbonilo, se divide, de una forma ventajosa, hidrogenolíticamente, como por ejemplo, vía hidrógeno, en presencia de un catalizador, tal como paladio / carbón vegetal, en un disolvente apropiado, tal como el metanol, etanol, acetato de etilo ó ácido acético glacial, opcionalmente, con la adición de un ácido, tal como el ácido clorhídrico, a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre  $0$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , de una forma preferible, a temperaturas ambiente, comprendidas entre  $320$  y  $60^{\circ}\text{C}$ , y a una presión de hidrógeno correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van

desde 3 hasta 7 bar, de una forma preferible, de 3 a 5 bar. Un grupo 2,4-dimetoxibencilo, no obtente, se divide, de una forma preferible, en ácido trifluoroacético, en presencia de anisol.

5 Un grupo tert.-butilo o tert.-butiloxicarbonilo, se divide, de una forma preferible, procediendo a tratarlo con un ácido, tal como el ácido trifluoroacético, ó el ácido clorhídrico, o mediante el tratamiento con un yodotrimetilsilano, opcionalmente, utilizando un disolvente, tal como el cloruro de metileno, el dioxano, el metanol o el éter dietílico.

10 En las reacciones descritas anteriormente, arriba, cualquier grupo reactivo que se encuentre presente, tal como los grupos etinilo, amino, alquilamino, ó imino, puede protegerse durante la reacción, mediante grupos protectores convencionales, los cuales se dividen, otra vez, después de la reacción.

Así, por ejemplo, un grupo protector para un grupo etinilo, puede ser el grupo trimetilsililo ó triisopropilo. El grupo 2-hidroxi-isoprop-2-ilo, puede también utilizarse como un grupo protector.

15 Así, por ejemplo, un grupo protector para un grupo hidroxilo, puede ser un trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo ó tetrahidropirranilo.

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

25 Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, pueden redisolverse en sus enantiómeros, y / o diastereoisómeros, tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba. Así, de este modo, por ejemplo, las mezclas cis / trans, pueden redisolverse mediante cromatografía, en los isómeros cis y trans de éstos, y los compuestos con por lo menos un átomo de carbono óptimamente activo, pueden separarse en dos enantiómeros.

30 Así, por ejemplo, las mezclas cis / trans, pueden redisolverse, mediante cromatografía, en los isómeros cis y trans de ésta, los compuestos de la fórmula general I, obtenidos, los cuales se originan como racematos, pueden separarse mediante procedimientos en sí mismos conocidos (compárese con f. 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 por lo menos 2 átomos de carbono asimétricos, pueden redisolverse en sus diastereómeros, en base a sus diferencias físico – químicas, utilizando procedimientos en si mismo conocidos, como por ejemplo, mediante cromatografía y / cristalización fraccional y, si estos compuestos, se obtienen en forma racémica, éstos pueden redisolverse, subsiguientemente, en los enantiómeros, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba.

40 Los enantiómeros, se separan, de una forma preferible, mediante separación por columna, en fases quirales, o mediante recristalización a partir de un disolvente óptimamente activo, o mediante la reacción con una sustancia óptimamente activa, la cual forme sales o derivados de éstas, tales como los ésteres o las amidas, con el compuesto racémico, de una forma particular, ácidos y los derivados o alcoholes de éstos, y la separación de la mezcla diastomérica o sales o derivados obtenidos, por ejemplo, en base a sus diferencias en cuanto a su solubilidad, mientras que, los antípodas libres, pueden liberarse a partir de las sales o derivados diastoméricos puros, mediante la acción de agentes apropiados. Los ácidos óptimamente activos de uso común, son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico o del ácido dibenzoiltartárico, el ácido toilitartárico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido glutámico, el ácido aspártico, o el ácido quínico. Un alcohol óptimamente activo, puede ser, por ejemplo, el (+) ó (-) mentol y un grupo acilo óptimamente activo en amidas, puede ser, por ejemplo, un (+) ó (-) metiloxicarbonilo.

50 Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula I, pueden convertirse en las sales de éstos, de una forma particular, en sus sales fisiológicamente aceptables, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para este propósito, incluyen, por ejemplo, al ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, al ácido sulfúrico, al ácido metanosulfónico, al ácido fosfórico, al ácido fumárico, al ácido succínico, al ácido láctico, al ácido cítrico, al ácido tartárico o al ácido maléico.

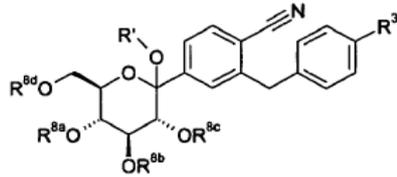
55 Adicionalmente, además, los compuestos obtenidos, pueden convertirse en mezclas como, por ejemplo, mezclas 1 : 1 ó 1 : 2, con aminoácidos, los cuales pueden tener unas propiedades particularmente favorables, tales como una alta cristalinidad.

60 Los compuestos en concordancia con la presente invención, son también susceptibles de poderse obtener, de una forma ventajosa, utilizando los procedimientos descritos en los ejemplos que siguen, posteriormente, a continuación, los cuales pueden también combinarse, para este propósito, con procedimientos que son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, a raíz de la bibliografía existente, como por ejemplo los procedimientos descritos en las publicaciones de patente internacional WO 98 / 31 697, WO 01 / 27 128, WO 02 / 083 066, WO 03 / 099 836 y WO 2004 / 063 209.

La presente invención, se refiere, también, también, a nuevos compuestos intermediarios, de la forma que éstos se describen en los esquemas de reacción que se han presentado anteriormente, arriba, y según se describe en la sección experimental que se facilita en la parte que sigue de este documento.

De una forma particular, los compuestos intermediarios que se facilitan a continuación, son un aspecto adicional de la presente invención:

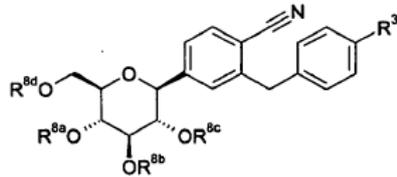
10



II

15

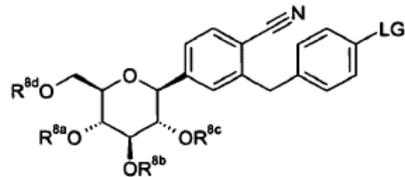
20



III

25

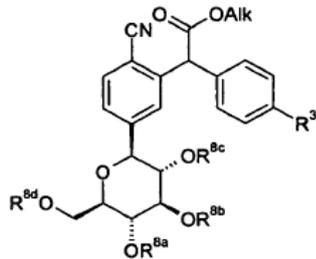
30



i.1

35

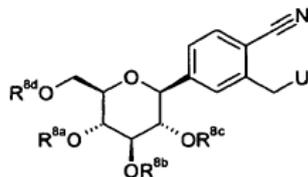
40



i.2

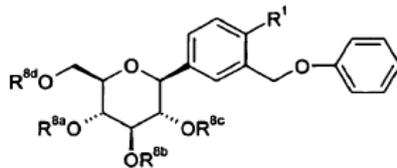
45

50



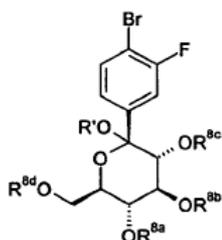
i.3

55

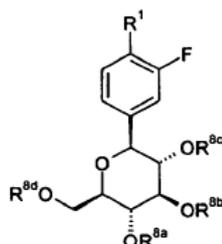


i.4

60



i.5



i.6

en donde,

$R^{Ba}$  a  $R^{Bd}$ , se definen de la misma forma que éstas se han definido anteriormente, arriba y, de una forma preferible, éstas significan H ó acetilo;

$R^1$ , se define de la misma forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba y, de una forma preferible, ésta significa H, metilo ó etilo.

$R^2$ , se define de la misma forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba y, de una forma preferible, ésta significa Br, ó CN, de una forma mayormente preferible, CN;

$R^3$ , se define de la misma forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba, por ejemplo, ciclopropilo ó ciclobutilo, y ésta se selecciona, de una forma preferible, de entre el grupo consistente cloro, bromo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, ciano, (S)-tetrahidrofuran-3-iloxi, (R)-tetrahidrofuran-3-iloxi, C3-7-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-oxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, hidroxilo;

LG, significa un grupo saliente, tal como Br, I, -O-(SO<sub>2</sub>)-CF<sub>3</sub>, de una forma preferible, -O-(SO<sub>2</sub>)-CF<sub>3</sub>;

U, significa Cl, Br, I, -O-CO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub> ó -OPO(O-alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; de una forma preferible, Br.

Tal y como se ha mencionado ya, anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula general I en concordancia con la presente invención y las sales de éstos fisiológicamente aceptables, tienen unas propiedades farmacológicamente valiosas, de una forma particular, un efecto inhibitorio en el cotransportador de glucosa sodio-dependiente SGLT, de una forma preferible, en el SGLT2.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos, pueden investigarse de la forma que se define a continuación:

La capacidad de las sustancias, para inhibir la actividad de SGLT2, puede demostrarse en un establecimiento de un test de ensayo, en el cual, un línea celular CHO-K1 (ATCC nº CCL-61) o, de una forma alternativa, una línea celular HEK293 (ATCC Nº. CRL-1573), la cual se transfiere, de una forma estable, con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, con número de acceso en el EMBL L36849), el cual contiene el cDNA para la secuencia de codificación del cotransportador humano de sodio-glucosa del tipo 2 (Nº de acceso del Genbank NM\_003041) (CHO-hSGLT2 ó HEKhSGLT2). Estas líneas celulares, transportan al alfa-metil-glucopiranosido, marcado con <sup>14</sup>C (<sup>14</sup>C-AMG, Amersham), hacia el interior de la célula, de una forma sodio-dependiente.

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

Se procede a cultivar células CHO-hSGLT2, en un medio de F12 de Ham (BioWhittaker), con un 10% de suero de ternero fecal, y 250 µg/ml de Zeocin (Invitrogen), y las células HEK293-hSGLT2, se cultivan en medio DMEM, con un 10% de suero de ternero fecal, y 250 µg/ml de Zeocin (Invitrogen). Las células, se separan de los recipientes de cultivo, procediendo a lavar, dos veces, con PBS y, subsiguientemente, procediendo a tratar con tripsina / EDTA. Después de la adición de medio de cultivo, las célula, se centrifugan, se resuspenden en medio de cultivo, y se recuentan, en un contador de células del tipo "Casy Cell Counter". Se procede a sembrar 40.000 células por pozo, en una placa en blanco, de 96 pozos, se recubren con poli-D-lisina y se incuban, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 37%, con un 5% de CO<sub>2</sub>. Las células, se lavan dos veces con 250 µl de tampón de ensayo (solución de sal equilibrada de Hank, 137 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 2,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM MgSO<sub>4</sub> y 10 mM HEPES (pH 7,4), 50 µg/ml Gentamicina). Se procede, a continuación, a añadir 250 µl de tampón de ensayo y 5 µl de compuesto de ensayo, a cada pozo y, la placa, se incuba, durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos, en el incubador. Se utilizan 5 µl de 10% DMSO, como control negativo. La reacción, se inicia mediante la adición de 5 µl de <sup>14</sup>C-AMG (0,05 µCi) a cada pozo. Después de una incubación durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a

una temperatura de 37°C y 5% CO<sub>2</sub>, las células, se lavan otra vez, con 250 µl de PBS (20°C) y, a continuación, éstas se lisan mediante la adición de 25 µl de 0,1 N NaOH (5 minutos, a una temperatura de 37°C). Se añaden 200 µl of MicroScint 20 (Packard), a cada pozo, y se continua con el proceso de incubación, durante un transcurso de tiempo adicional de 20 minutos, a una temperatura de 37°C. Después de esta incubación, se procede a medir la radioactividad del <sup>14</sup>C-AMG absorbido, en un contador del tipo Topcount (Packard), utilizando, para ello, un programa de centelleo.

Con objeto de determinar la selectividad con respecto la SGLT1 humano, se procede a establecer un test de ensayo análogo, con el cDNA, en el cual, se procede a expresar el cDNA para el hSGLT1 (Genbank, nº de acceso NM\_000343), en lugar del hSGLT2 cDNA, en células CHO-K1 ó HEK293.

En vistas a su capacidad para inhibir la actividad de SGLT, los compuestos en concordancia con la presente invención y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, son apropiadas para el tratamiento y / o el tratamiento preventivo de todas aquellas condiciones o enfermedades, las cuales pueden ser afectadas mediante la inhibición de la actividad de SGLT, de una forma particular, de la actividad SGLT-2. Así, por lo tanto, los compuestos en concordancia con la presente invención, son particularmente apropiados para la prevención o el tratamiento de enfermedades, de una forma particular, de una forma particular, trastornos metabólicos, o condiciones tales como la diabetes mellitus del tipo 1 y del tipo 2, complicaciones de la diabetes (tales como, por ejemplo, retinopatía, neuropatía o neuropatías, pié diabético, úlceras, macroangiopatías), acidosis o cetosis metabólicas, hipoglicemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, presión sanguínea alta, fallo cardíaco crónico, edema e hiperleucemia. Estas substancias, son también apropiadas para prevenir la degeneración de las células beta, tal como la apoptosis o necrosis de las células betas pancreáticas. Las substancias, son también apropiadas para mejorar o restaurar la funcionalidad de las células pancreáticas, y también para incrementar el número y el tamaño de las células beta pancreáticas. Los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden también utilizarse como diuréticos o antidepresivos, y son apropiados para la prevención y el tratamiento de fallos renales agudos.

Mediante la administración de un compuesto en concordancia con la presente invención, puede inhibirse o reducirse una acumulación anormal de grasa en el hígado. Así, por lo tanto, en concordancia con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para prevenir, enlentecer, retardar o tratar enfermedades o condiciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa hepática, en un paciente en necesidad de éste, caracterizado por el hecho de que se administra un compuesto o una composición farmacéutica en concordancia con la presente invención. Las enfermedades o condiciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa hepática, se seleccionan, de una forma particular, de entre el grupo consistente en hígado graso, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso alcohólico-inducido, o hígado graso tóxico.

De una forma particular, los compuestos en concordancia con la presente invención, incluyendo a las sales fisiológicamente aceptables de éstos, son apropiados para la prevención o el tratamiento de la diabetes, de una forma particular, de la diabetes mellitus del tipo 1 y del tipo, y o de las complicaciones diabéticas.

Adicionalmente, además, los compuestos en concordancia con la presente invención, son apropiados para la prevención o el tratamiento del sobrepeso, de la obesidad (incluyendo a la obesidad de la clase I, la obesidad de la clase II y / o la obesidad de la clase III), y de la obesidad visceral y / o abdominal.

La dosificación requerida para lograr la correspondiente actividad para el tratamiento o la prevención, depende, usualmente, del compuesto que debe administrarse, del paciente, de la naturaleza o de la gravedad de la enfermedad o la condición, y del procedimiento y la frecuencia de administración, y es potestad del doctor que atiende al paciente, el decidir sobre ésta. De una forma conveniente, la dosificación, puede ser la correspondiente a una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde 1 hasta 100 mg, de una forma preferible, desde 1 hasta 30 mg, por vía intravenosa, y la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 1 a 1000 mg, de una forma preferible, desde uno a 100 mg, por vía oral, en cada caso, administrados a razón de 1 a 4 veces al día. Para este propósito, los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden formularse, opcionalmente, conjuntamente con otras substancias activas, conjuntamente con uno o más portadores o soportes y / o diluyentes, como por ejemplo, con almidón, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua / etanol, agua / glicerol, agua / sorbitol, agua / polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilesteárico, carboximetilcelulosa, o substancias grasas, tales como la grasa dura, o mezclas de entre éstos, con objeto de producir preparaciones galénicas convencionales, tales como las tabletas enteras o recubiertas, cápsulas, materias en polvo, suspensiones o supositorios.

Los compuestos en concordancia con la presente invención, pueden también utilizarse conjuntamente con otras substancias activas, de una forma particular, para el tratamiento y / o la prevención de las enfermedades y condiciones mencionadas anteriormente, arriba. Otras substancias activas que son apropiadas para tales tipos de combinaciones, incluyen, por ejemplo, a aquéllas que potencian el efecto terapéutico de un antagonista de SGLT en concordancia con la presente invención, con respecto a una de las indicaciones mencionadas y / o que permitan que

se reduzca la dosificación de antagonistas de SGLT, en concordancia con la presente invención. Los agentes terapéuticos que son apropiados para tal tipo de combinación, incluyen, por ejemplo, a los agentes antidiabéticos, tales como la metformina, las sulfonilureas (como por ejemplo, la glibenclamida, la tolbutamida, la glimepirida), la nateglidina, la repaglidina, las tiazolidendionas (como por ejemplo, la rosiglitazona, la pioglitazona), los agonistas de PPAR-gama (como por ejemplo, el GI 262570) y antagonistas de éste, los moduladores PPAR gama / alfa (como por ejemplo, el KRP 297) los inhibidores de glucosidasa (como por ejemplo, la acabosa, la voglibosa), los inhibidores de DPPIV (como por ejemplo, el LAF 237 el MK-431), los antagonistas alfa-2, la insulina y los análogos de la insulina, el GLP-1 y los análogos del GLP-1 (como por ejemplo, la exedina-4) o la amilina. La lista, incluye, también, a los inhibidores de proteína tirosinfosfatasa 1, sustancias que afectan a la producción de glucosa desregularizada en el hígado, tales como, por ejemplo, los inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, ó fructosa-1,6-bifosfatasa, glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor del glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinasa, glucógeno sintasa cinasa o piruvato deshidrocinasa, agentes reductores de lípidos, tales como, por ejemplo, los inhibidores de HMG-CoA-reductasa (como por ejemplo, la simvastatina, la atorvastatina), fibratos (como por ejemplo, benzafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y los derivados de éste, los agonistas de PPAR-alfa, los agonistas de PPAR-delta, los inhibidores de ACAT (como por ejemplo, abasimibe), o los inhibidores de absorción de colesterol, tales como, por ejemplo, la azetimiba, las sustancias de enlace del ácido biliar, la colestiramina, los inhibidores del transporte de ácido biliar ileal, compuestos que fomentan el aumento del HDL, tales como, por ejemplo, los inhibidores de CETP o los reguladores de ABC1, o sustancias activas para tratar la obesidad, tales como la sibutramina o la tetrahidrolipostatina, la dexfenfluramina, la axocina, los antagonistas del receptor cannabinoide 1, los antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 ó NPY2 ó agonistas de  $\delta\beta$ , tales como los SB-418790 ó AD-9677 y los agonistas del receptor 5HT2c.

Adicionalmente, además, son apropiadas las combinaciones con fármacos para influenciar sobre la presión sanguínea alta, el fallo cardíaco crónico, o la aterosclerosis, tales como, por ejemplo, los antagonistas de A-II ó los inhibidores de ACE, los inhibidores de ECE, los diuréticos, los -bloqueantes, los Ca-antagonistas, los antihipertensores que actúan centralmente, los antagonistas de el receptor adrenérgico alfa-2, los inhibidores de endopeptidasa neutra, los inhibidores de agregación de trombocitos y otros o combinaciones de éstos. Los ejemplos de antagonistas de los receptores de angiotensina II, son el candesartan cilexetil, el potasio losartan, el eprosantan mesilato, el valsartan, el termisartan, el irbesartan, el EXP-3174, el L-158809, el EXP-3312, el olmesartan, el medoxomil, el tasosartan, el KT-3-671, el GA-0113, el RU-64276, el EMD-90423, el BR-9701, etc. Los antagonistas de los receptores de Angiotensina II, se utilizan, de una forma preferible, para el tratamiento o la prevención de la presión sanguínea alta y complicaciones de la diabetes, a menudo, combinadas con un diurético, tal como la hidroclorotiazida.

Una combinación de inhibidores de la síntesis del ácido úrico, o uricosúricos, es apropiada, para el tratamiento o la prevención de la gota.

Puede utilizarse una combinación con antagonistas del receptor GABA, bloqueantes de cadena de NA, topiramato, inhibidores de proteína cinasa C, inhibidores avanzados de productos finales de glicación o inhibidores de aldosa reductasa, para el tratamiento o la prevención de complicaciones de la diabetes.

La dosificación para los compañeros de combinación mencionada anteriormente, arriba, es usualmente desde 1/5 de la dosificación más baja usualmente recomendada hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

Así, por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención, se refiere al uso de un compuesto en concordancia con la invención o una sal fisiológicamente aceptable de tal tipo de compuesto, combinado con por lo menos una de las sustancias activas descritas anteriormente, arriba, como un compañero de combinación, para la preparación de una composición farmacéutica que sea apropiada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o condiciones que puedan ser afectadas mediante la inhibición del contrantransportador sodio-dependiente SGLT. Éstas son, de una forma preferible, enfermedades metabólicas, de una forma particular, una de las enfermedades o condiciones listadas anteriormente, arriba, de una forma mayormente particular, la diabetes o las complicaciones diabéticas.

El uso del compuesto en concordancia con la invención, o una sal de éste, fisiológicamente aceptable, en combinación con otra sustancia activa, puede tener lugar simultáneamente o a tiempos distintos (por etapas), pero, de una forma particular, dentro un corto transcurso de tiempo. Si éstos se administran simultáneamente, las dos sustancias activas, se administran al paciente simultáneamente, mientras que, si éstas se utilizan a distinto tiempo, por etapas, las dos sustancias activas, se administran al paciente, dentro de un transcurso de tiempo que sea inferior o igual a 12 horas, pero, de una forma particular, dentro de un transcurso de tiempo que sea inferior o igual a 6 horas.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención, se refiere a un composición farmacéutica la cual comprende un compuesto en concordancia con la invención, o una sal de éste, fisiológicamente aceptable de tal tipo de compuesto, y por lo menos una de las sustancias activas descritas anteriormente, arriba, como compañeras de combinación, opcionalmente, conjuntamente con uno o más portadores o soportes y / o diluyentes inertes.

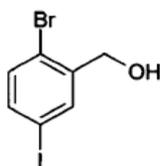
Así, por ejemplo, una composición farmacéutica en concordancia con la presente invención, comprende una combinación de un compuesto en concordancia con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de tal tipo de compuesto, y por lo menos un antagonista de receptores de angiotensina II, opcionalmente, conjuntamente con uno o más portadores o soportes y / o diluyentes inertes.

5 El compuesto en concordancia con la presente invención, o una sal fisiológicamente aceptable de éste, y las substancia activa adicional a ser combinada con éste, pueden encontrarse ambas presentes en una formulación, como por ejemplo, una tableta o cápsula, o separadamente, como por ejemplo, en una tableta o cápsula, o separadamente, en dos formulaciones idénticas o diferentes, como por ejemplo, como un denominado "conjunto de partes" a modo de "kit" (kit-of-parts).

15 En el presente texto, tanto en la parte proporcionada anteriormente, arriba, como en la que se proporciona a continuación, los átomos de H de los grupos hidroxilo, no se muestran, de una forma explícita, en todos los casos, en la fórmula estructural. Los ejemplos que se facilitan a continuación, pretenden ilustrar la presente invención, pero sin restringirla. Los términos "temperatura ambiente" y "temperatura ambiente", se utilizan de una forma intercambiable, y significan unas temperaturas de aproximadamente 20°C.

Preparación de los compuestos de partida:

20 Ejemplo I

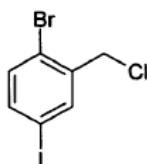


30 4-Bromo-3-hidroximetil-1-yodo-benceno

35 Se procede a añadir cloruro de oxalilo (13,0 ml) a una solución enfriada con hielo de ácido 2-bromo-5-yodo-benzóico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). Se añade DMF (0,2 ml) y, la solución, se agita, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. A continuación, la solución, se concentra bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se disuelve en THF (100 ml). La solución resultante, se enfría en un baño de hielo y se añade  $\text{LiBH}_4$  (3,4 g), en porciones. Se retira el baño de enfriado y, la mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción, se disuelve con THF y se trata con ácido clorhídrico 0,1 M. A continuación, la capa orgánica, se separa y, la capa acuosa, se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y, el disolvente, se evapora, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto crudo.

Rendimiento productivo: 47,0 g (99% del valor teórico)

45 Ejemplo II



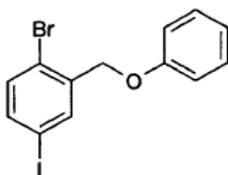
50 4-Bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno

55 Se procede a añadir cloruro de tionilo (13 ml) a una suspensión de 4-bromo-3-hidroximetil-1-yodobenceno (47,0 g) en diclorometano (100 ml) que contiene DMF (0,1 ml). La mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, el disolvente y el exceso de reactivo, se elimina, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo, se tritura con metanol y se seca.

60 Rendimiento productivo: 41,0 g (82% del valor teórico)

Ejemplo III

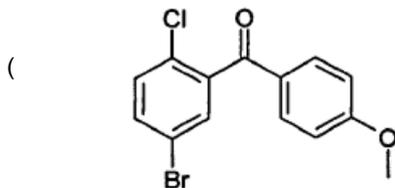
5

10 4-Bromo-1-yodo-3-phenoximetil-benceno

Se procede a disolver fenol (13 g) en una solución de KOH 4M (60 ml), a 4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno (41,0 g) disuelto en acetona (50 ml). Se añade NaI (0,5 g) y, la mezcla resultante, se agita, a una temperatura de 50°C, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, se procede a añadir agua y, la mezcla resultante, se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan y el disolvente, se evapora, bajo la acción de presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo 19 : 1).  
Rendimiento productivo: 38,0 g (79% del valor teórico)

20 Ejemplo IV

25



30

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

Se procede a añadir 38,3 ml de cloruro de oxalilo y 0,8 ml de dimetilformamida, a una mezcla de 100 g de ácido 5-bromo-2-cloro-bezúico en 500 ml diclorometano. La mezcla de reacción, se agita, durante un transcurso de tiempo de 14 horas, se filtra y se separa de los constituyentes volátiles, en un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en 150 ml de diclorometano, la solución resultante, se enfría, a una temperatura de -5°C, y se añaden 46,5 g de anisol. A continuación, se añaden 51,5 g de tricloruro de aluminio, por lotes, de tal forma que, la temperatura, no exceda de un valor de 5°C. La solución, se agita, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 1°C hasta 5 °C y a continuación, se purifica sobre hielo triturado. La fase orgánica, se separa, y la fase acuosa, se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas,

40

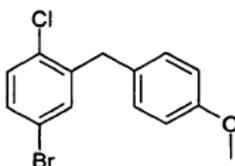
Se lavan con ácido clorhídrico 1M, dos veces con una solución 1 M de hidróxido sódico y con salmuera. A continuación, la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente, se elimina, y el residuo, se recristaliza en etanol.

45

Rendimiento productivo: 86,3 g (64% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 325/327/329 (Br+Cl) [M+H]<sup>+</sup>

50 Ejemplo V

50



55

60

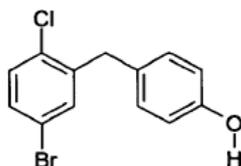
1-Bromo-4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-benceno

65 Se procede a enfriar una solución de 86,2 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona y 101,5 ml de trietilsilano, en 75 ml de diclorometano y 150 ml acetonitrilo, a una temperatura de 10 °C. A continuación, se procede

añadir, en régimen de agitación, 50,8 ml de eterato de trifluoruro de boro, de tal forma que, la temperatura, no exceda de 20 °C. La solución se agita, durante un transcurso de tiempo de 14 horas, a la temperatura ambiente, antes de proceder a añadir otros 9 ml de trietilsilano y 4,4 ml de eterato de trifluoruro de boro. La solución se agita, durante un transcurso de tiempo adicional de 3 horas, a una temperatura de 45-50 °C y a continuación, se enfría a la temperatura ambiente. Se añade una solución de 28 g de hidróxido potásico en 70 ml agua y, la mezcla resultante, se agita, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La fase orgánica, se separa y la fase acuosa, se extrae, otras tres veces, con éter diisopropílico. Las fases orgánicas combinadas, se lavan, dos veces, con una solución 2 M de hidróxido potásico, y una vez con salmuera y a continuación, se secan sobre sulfato sódico. Después de haberse evaporado el disolvente, el residuo, se lava con etanol y se seca a una temperatura de 60 °C.

Rendimiento productivo: 50,0 g (61% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 310/312/314 (Br+Cl) [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo VI

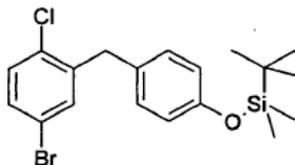


#### 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol

Se procede a enfriar, en un baño de hielo, una solución de 14,8 g de 1-bromo-4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-benceno en 150 ml de diclorometano. Se añaden 50 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano y, la solución resultante, se agita, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. La solución se enfría, a continuación, otra vez, en un baño de hielo, y se añade, mediante procedimiento de goteo, una solución acuosa, saturada, de carbonato potásico. Se procede a ajustar el pH de la mezcla, a la temperatura ambiente, a un valor de 1, con ácido clorhídrico acuoso 1 M, la fase orgánica, se separa y la fase acuosa, se extrae, tres veces, con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secan sobre sulfato sódico y, el disolvente, se elimina completamente.

Rendimiento productivo: 13,9 g (98% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 295/297/299 (Br+Cl) [M-H]<sup>-</sup>

#### Ejemplo VII

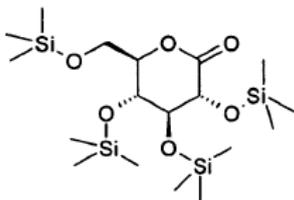


#### [4-(5-Bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-tert-butil-dimetil-silano

Se procede a enfriar una solución de 13,9 g 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol en 140 ml diclorometano, en un baño de hielo. A continuación, se añaden 7,54 g de cloruro de tert.-butildimetilsililo en 20 ml diclorometano, seguido de 9,8 ml de trietilamina y 0,5 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución resultante se agita, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente y a continuación, se diluye con 100 ml de diclorometano. La fase orgánica, se lava dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M, y una vez, con una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico y, a continuación, se seca sobre sulfato sódico. Después de haberse eliminado el disolvente, el residuo, se filtra a través de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo 100 : 1).

Rendimiento productivo: 16,8 g (87% del valor teórico)  
Espectro de masas (EI): m/z = 410/412/414 (Br+Cl) [M]<sup>+</sup>

#### Ejemplo VIII



5

10 2,3,4,6-Tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano

Se procede a enfriar una solución de 20 g de D-glucono-1,5-lactona y 98,5 ml de N-metilmorfolina en 200 ml de tetrahidrofurano, a una temperatura de -5°C. A continuación, se añaden, mediante procedimiento de goteo, 85 ml de cloruro de trimetilsililo, de tal forma que, la temperatura, no exceda de un valor de 5°C. A continuación, se procede a agitar la solución, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, durante 5 horas, a una temperatura de 35°C y, otra vez, durante un transcurso de tiempo de 14 horas, a la temperatura ambiente. Después de la adición de 300 ml de tolueno, la solución, se enfría, en un baño de hielo, y se añaden 500 ml de agua, de tal forma que, la temperatura, no exceda de un valor de 10°C. La fase orgánica, se separa y se lava con una solución acuosa de dihidrógenofosfato sódico, agua y salmuera. El disolvente, se elimina y, el residuo, se seca, de una forma azeotrópica, con tolueno.

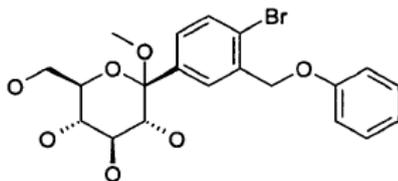
15

20

Rendimiento productivo: 52,5 g (aproximadamente 90% puro)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 467 [M+H]<sup>+</sup>

25 Ejemplo IX

25



30

35 1-Bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

35

Se procede a añadir una solución 2 M de iPrMgCl en THF (11 ml), a LiCl anhidro (0,47 g), suspendido en THF (11 ml). La mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, hasta que se haya disuelto el LiCl. Esta solución, se añade, mediante procedimiento de goteo, a una solución de 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno (8,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml), enfriado a una temperatura de -60°C, en atmósfera de argón. La solución, se calienta, a una temperatura de -40 °C y, a continuación, se añade 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano (10,7 g, 90% puro) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución resultante, se calienta, a una temperatura de -5°C en el baño de enfriamiento y se agita, durante un transcurso de tiempo adicional de otros 30 minutos,, a esta temperatura. Se añade una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y, la mezcla resultante, se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente, se elimina, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se disuelve en metanol (80 ml) y se trata con ácido metanosulfónico (0,6 ml). Después de agitar la solución de reacción, a una temperatura de 35-40°C, durante el transcurso de toda la noche, la solución, se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> sólido y, el metanol se elimina, bajo la acción de presión reducida. El remanente, se diluye con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y, la mezcla resultante, se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente, se evapora, para proporcionar el producto crudo, el cual se somete a reducción, sin purificación adicional.

40

45

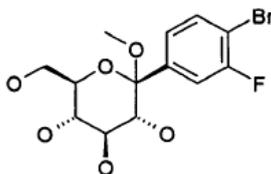
50

Rendimiento productivo: 7,8 g (93% del valor teórico)

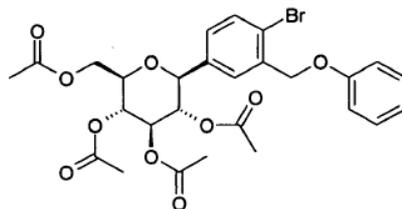
Los compuestos que se facilitan a continuación, pueden obtenerse de una forma análoga a la del Ejemplo IX:

55 (1) 1-Bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-fluoro-benceno

60

65 Ejemplo X

65



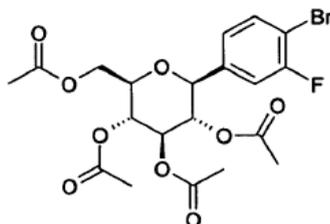
1-Bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

Se procede a añadir eterato de trifluoruro de boro (4,9 ml), a una solución de 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (8,7 g) y trietilsilano (9,1 ml) en diclorometano (35 ml) y acetonitrilo (50 ml), enfriada a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , a una tasa tal que, la temperatura, se mantenga a un valor por debajo de los  $-10^{\circ}\text{C}$ . La solución resultante, se calienta, a una temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas y, a continuación, se trata con una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico. La mezcla resultante, se agita, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas, se elimina el disolvente orgánico, y el residuo, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente, se elimina. El residuo se recoge en diclorometano (50 ml) y piridina (9,4 ml), y se añaden anhídrido acético (9,3 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,5 g), de una forma sucesiva, a la solución. La solución, se agita, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, a la temperatura ambiente y a continuación, se diluye con diclorometano. Esta solución, se lava dos veces con ácido clorhídrico 1 M, y se seca sobre sulfato sódico. Después de haberse eliminado el disolvente, el residuo, se

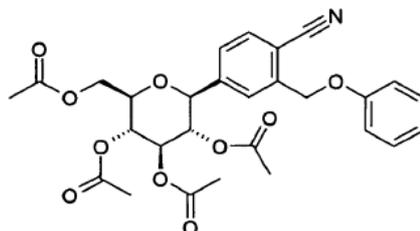
recristaliza en etanol, para proporcionar el producto, como un sólido incoloro.  
Rendimiento productivo: 6,78 g (60% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 610/612 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Los compuestos que se facilitan a continuación, se obtienen de una forma análoga a la del Ejemplo X:

(1) 1-Bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-fluoro-benceno



Ejemplo XI



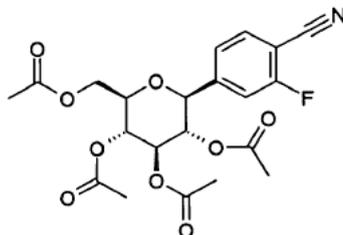
2-(Fenoximetil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

Se procede a someter un matraz cargado con 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (5,4 g), cianuro de cinc (1,0 g), cinc (30 mg), Pd<sub>2</sub>(dibencilideneacetona)<sub>3</sub>\*CHCl<sub>3</sub> (141 mg) y tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfonio (111 mg), a un chorro de corriente de argón. A continuación, se añade NMP (12 ml) y, la mezcla resultante, se agita, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Después de dilución con acetato de etilo, la mezcla, se filtra, y el filtrado, se lava con una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico. La fase orgánica, se seca (sulfato sódico) y el disolvente, se elimina. El residuo, se recristaliza en etanol.

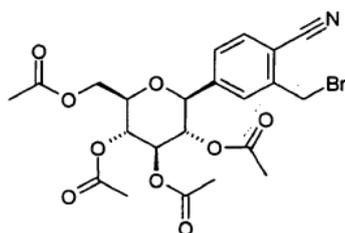
Rendimiento productivo: 4,10 g (84% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 557 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Los compuestos que se facilitan a continuación, se obtienen de una forma análoga a la del Ejemplo XI:

(1) 2-Fluoro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



### Ejemplo XII



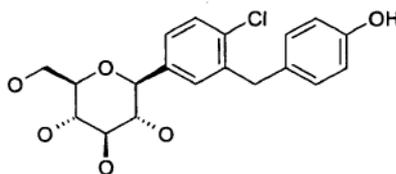
2-Bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

Se procede a añadir una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético (15 ml), a una solución de 2-feniloximetil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,71 g) y anhídrido acético (0,12 ml) en ácido acético (10 ml). La solución resultante, se agita, a una temperatura de 55°C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas y, a continuación, se enfría en un baño de hielo. La mezcla de reacción, se neutraliza con una solución acuosa de carbonato potásico y, la mezcla resultante, se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados, se secan sobre sulfato sódico y, el disolvente, se elimina, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se recoge en acetato de etilo / ciclohexano (1 : 5) y, el precipitado, se separa mediante filtrado, y se seca, a una temperatura de 50°C, para proporcionar el producto puro.

Rendimiento productivo: 0,52 g (75% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 543/545 (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

### Ejemplo XIII



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

Se procede a enfriar una solución de 4,0 g de [4-(5-Bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-tert.-butil-dimetil-silano en 42 ml de éter dietílico anhidro, a una temperatura de -80°C, bajo atmósfera de argón. Se añaden, lentamente, a la solución enfriada, 11,6 ml de una solución 1,7 M, enfriada (a una temperatura de aproximadamente -50 °C) de tert.-butillitio en pentano y, a continuación, la solución se agita, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos a una temperatura de -80 °C. Se procede, a continuación, a añadir esta solución, mediante procedimiento de goteo, mediante una aguja de transferencia, la cual se enfría con hielo seco, a una solución de 4,78 g de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranosona en 38 ml de éter dietílico, enfriado a una temperatura de -80 °C. La solución resultante, se agita, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de -78 °C. A continuación, se añade una solución de 1,1 ml de ácido metanosulfónico en 35 ml metanol y, la reacción resultante, se agita, durante un transcurso de tiempo de adicional de otras 16 horas, a la temperatura ambiente. Se procede, a continuación, a neutralizar la solución, con hidrógenocarbonato sódico, sólido, se añade acetato de etilo y, la solución resultante se concentra, una vez, bajo la acción de presión reducida. Se añade, entonces, una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico, a la solución remanente, la cual se extrae, cuatro veces, con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se

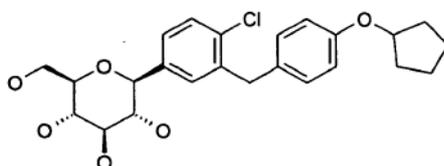
secan sobre sulfato sódico y, el disolvente, se evapora. El residuo, se disuelve en 30 ml de acetonitrilo y 30 ml de diclorometano y, la solución resultante, se enfría, a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después de la adición de 4,4 ml de trietilsilano, se procede a añadir 2,6 ml de eterato de trifluoruro de boro, mediante procedimiento de goteo, de tal forma que, la temperatura, no exceda de un valor de  $-5^{\circ}\text{C}$ . Después de haberse completado el proceso de la adición,

5 la solución de reacción, se agita, durante un transcurso de tiempo adicional de otras 5 horas, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde  $-5^{\circ}\text{C}$  hasta  $-10^{\circ}\text{C}$  y, a continuación, se interrumpe la reacción, extinguiéndola, mediante la adición de una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico. La fase orgánica, se separa y la fase acuosa, se extrae, cuatro veces, con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secan sobre sulfato sódico, el disolvente, se elimina, y el residuo, se purifica mediante cromatografía

10 sobre gel de sílice (diclorometano / metanol). El producto de esta forma obtenido, es una mezcla de aproximadamente 6 : 1 de  $\beta/\alpha$ , mezcla ésta, la cual puede separarse, mediante una acetilación global de los grupos hidroxilo, con anhídrido acético, piridina y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano, y recristalización del producto acetilado resultante, en etanol. El producto  $\beta$ , acetilado, puro, de esta forma obtenido, se convierte en el compuesto del epígrafe, mediante la retirada de los grupos acetilos en metanol, con una solución 4 M de hidróxido potásico.

15 Rendimiento productivo: 1,6 g (46% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 398/400 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XIV



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

30 Se procede a añadir 0,16 ml de yodociclopentano, a una mezcla de 0,25 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-  
benceno y 0,4 g de carbonato de cesio en 2,5 ml de dimetilformamida. La mezcla, se agita, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a una temperatura de  $45^{\circ}\text{C}$ , antes de añadir, adicionalmente, otros 0,1 g de carbonato de cesio y

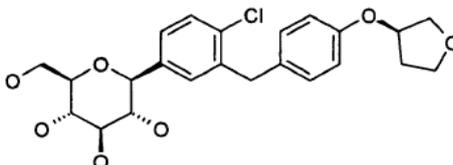
35 0,05 ml de yodociclopentano. Después de un transcurso de tiempo adicional de otras 14 horas y agitación, a una temperatura de  $45^{\circ}\text{C}$ , se procede a añadir una solución acuosa de cloruro sódico acuoso y, la mezcla resultante, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente, se elimina, y el residuo, se purifica, utilizando gel de sílice (diclorometano / metanol 1:0->5:1).

Rendimiento productivo: 0,23 g (78% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 466/468 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

40 Los compuestos que se facilitan a continuación, se obtienen de una forma análoga a la del Ejemplo XIV:

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

45 La reacción, se lleva a cabo con (S)-tolueno-4-sulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo, como compañero de acoplamiento.

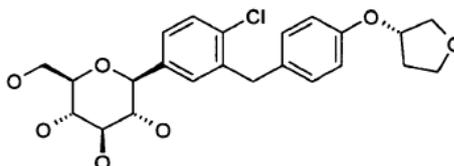


55 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]<sup>+</sup>

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

60 La reacción, se lleva a cabo con (R)-tolueno-4-sulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo, como compañero de acoplamiento.

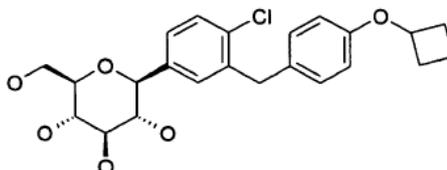
5



10 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-Cloro-2-(4-ciclobutiloxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

15

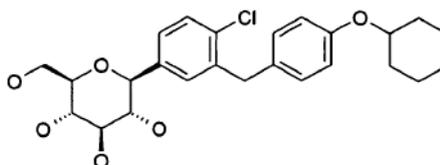


20

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 452/454 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

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

25



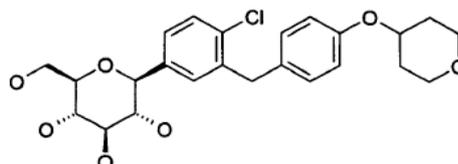
30

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 480/482 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

35

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

40



45

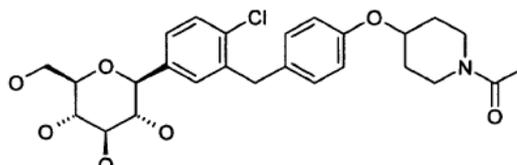
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 487/489 (Cl) [M+Na]<sup>+</sup>

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

50

La reacción, se lleva a cabo con 1-acetil-4-metilsulfoniloxi-piperidina, como el electrofilo.

55



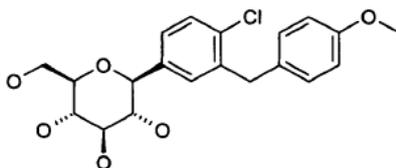
60

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 506/508 (Cl) [M+H]<sup>+</sup>

65

(7) 1-Cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxi-bencil)-benceno

5

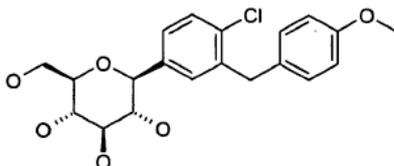


Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 412/414 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

10

(8) 1-Cloro-2-(4-etoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

15

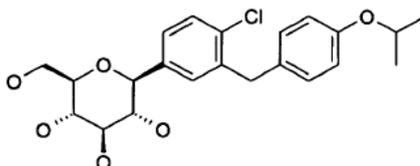


20

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 426/428 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(9) 1-Cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-isopropoxi-bencil)-benceno

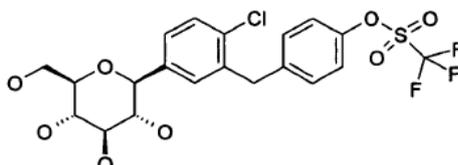
25



30

Ejemplo XV

35



40

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

45

Se procede a añadir 10 mg de 4-dimetilaminopiridina, a una solución de 0,38 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno, 0,21 ml de trietilamina y 0,39 g de N,N-bis-(trifluorometanosulfonil)-anilina, en 10 ml de diclorometano anhidro (seco). La solución se agita, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a la temperatura ambiente y a continuación, ésta se combina con salmuera. La mezcla resultante, se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos resultantes, se secan sobre sulfato sódico, y el disolvente, se elimina. El residuo, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol 1:0->4:1).

50

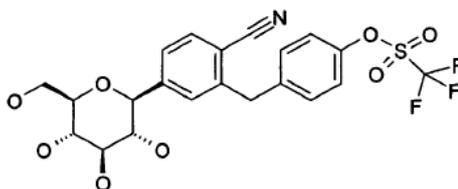
Rendimiento productivo: 0,33 g (64% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530/532 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Los compuestos que se facilitan a continuación, se obtienen de una forma análoga a la del Ejemplo XV:

55

(1) 1-Ciano-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno

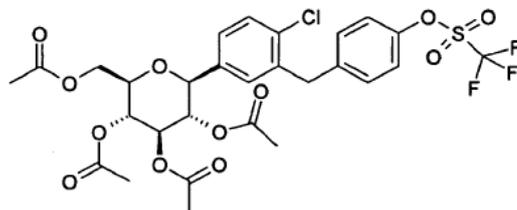
60



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 504 [M+H]<sup>+</sup>

65

## Ejemplo XVI

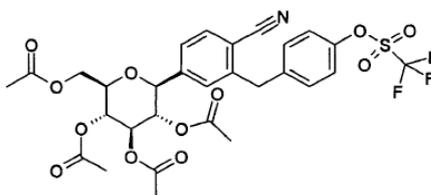
1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D- glucopiranos- 1-il)- 2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno

Se procede a añadir, a una solución de 5,6 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno en 75 ml de diclorometano, de una forma consecutiva, 7 ml de piridina, 7,8 ml anhídrido acético y 0,12 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución, se agita a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Después de proceder a añadir 50 ml de agua, la mezcla resultante, se agita, durante un transcurso de tiempo adicional de otros 5 minutos. La fase orgánica, se separa, y se lava con ácido clorhídrico acuoso 1 M, y una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico. Después de proceder a secar sobre sulfato magnésico, y a la evaporación del disolvente orgánico, se obtiene el producto, como un sólido de color blanco.

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

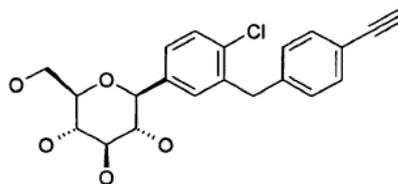
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 698/700 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Los compuestos que se facilitan a continuación, se obtienen de una forma análoga a la del Ejemplo XVI:

(1) 1-Ciano-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 689 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## Ejemplo XVII

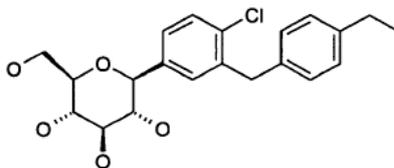
1-Cloro-2-(4-etinil-bencil)-4-(β-D- glucopiranos- 1-il)-benceno

Se procede a añadir 25 mg de yoduro de cobre, 44 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio, 0,30 ml de trietilamina y, finalmente, 0,14 ml de trimetilsililacetileno, bajo atmósfera de argón, a una solución de 0,32 g 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)-bencil]-benceno en 3 ml de dimetilformamida. El matraz, se sella de una forma estanca y, la mezcla, se agita, durante un transcurso de tiempo de 8 horas, a una temperatura de 90°C. A continuación, se procede a añadir, adicionalmente, otros 25 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio y 0,1 ml de trimetilsililacetileno y, la solución se agita, durante un transcurso de tiempo de adicional de otras 10 horas, a una temperatura de 90°C. A continuación, se añade una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico y, la mezcla resultante, se extrae, tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas, se secan sobre sulfato sódico. Después de haberse evaporado el disolvente, el residuo, se disuelve en 5 ml de metanol y se combina con 0,12 g de carbonato potásico. Se procede a agitar la mezcla, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente y a continuación, ésta se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. A continuación, se procede a evaporar el metanol, el residuo, se combina con salmuera, y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recolectados, se secan sobre sulfato sódico, y el disolvente, se elimina. El residuo, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol 1:0->5:1).

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

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 406/408 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## Ejemplo XVIII



5

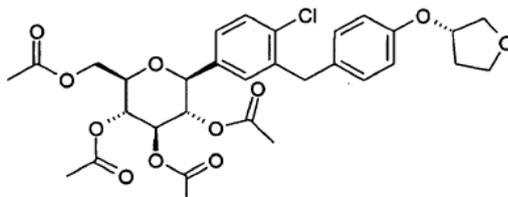
10 1-Cloro-2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

Se procede a disolver 2,87 g de 1-cloro-2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno en 10 ml de acetato de etilo y 5 ml de etanol. A continuación, se añaden 0,3 g de paladio sobre carbono al 10% y, la mezcla resultante, se agita, bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se filtra sobre Celite y, el filtrado, se concentra. El residuo, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol 1:0->5:1).

Rendimiento productivo: 1,0 g (34% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 410/412 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

20 Ejemplo XIX



25

30 1-Cloro-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D- glucopiranos- 1-il)-benceno

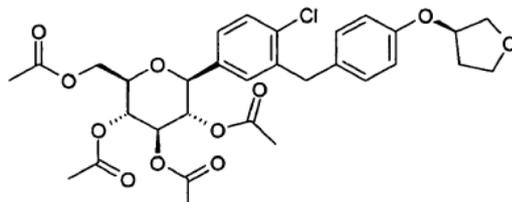
35 Se procede a añadir, a una solución de 2,02 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno en 20 ml de diclorometano, de una forma sucesiva, 2,5 ml piridina, 2,8 ml de anhídrido acético y 50 mg de 4-dimetilaminopiridina. La solución de reacción, se agita, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. A continuación, la solución, se diluye con 50 ml de diclorometano, se lava dos veces con 50 ml de ácido clorhídrico 1M, y una vez con una solución de hidrógenocarbonato sódico. Después de proceder a secar sobre sulfato sódico, el disolvente, se evapora, para proporcionar el producto del epígrafe.

Rendimiento productivo: 2,53 g (91% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 642/644 (Cl) [M+Na]<sup>+</sup>

45 Los compuestos que se facilitan a continuación, se obtienen de una forma análoga a la del Ejemplo XIX:

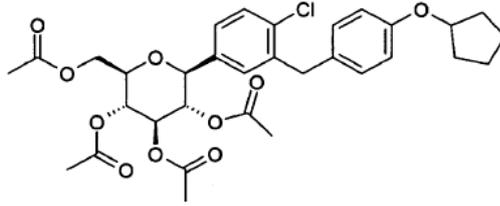
50 (1) 1-Cloro-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



55

60 (2) 1-Cloro-2-(4-ciclopentiloxi-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

5



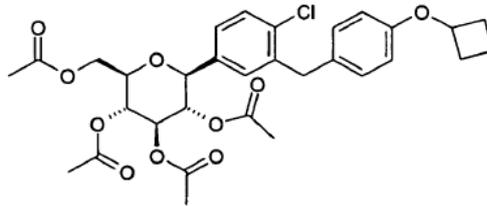
10

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 634/636 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

15

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

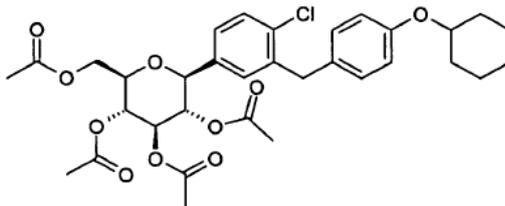
20



25

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

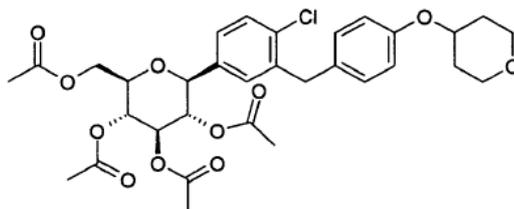
30



35

(5) 1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-bencil]-benceno

40

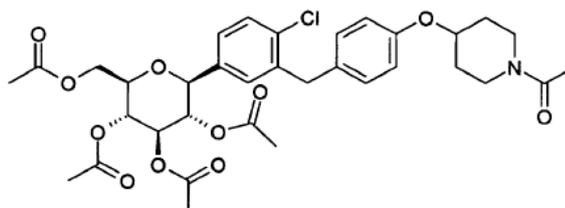


45

50

(6) 2-[4-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-bencil]-1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

55

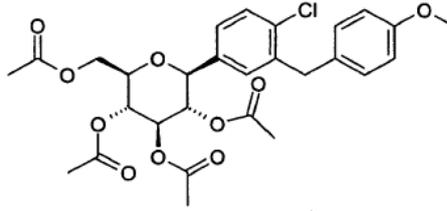


60

65

(7) 1-Cloro-2-(4-metoxi-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

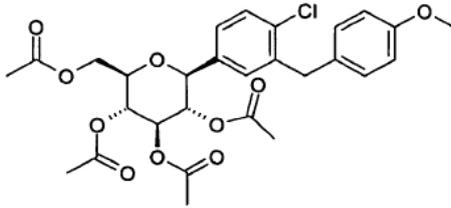
5



10 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 585/587 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(8) 1-Cloro-2-(4-etoxi-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

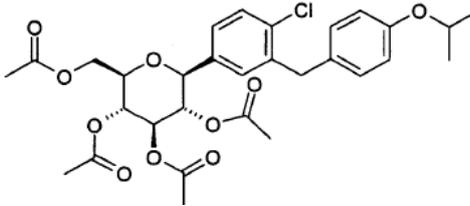
15



20

(9) 1-Cloro-2-(4-isopropoxi-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

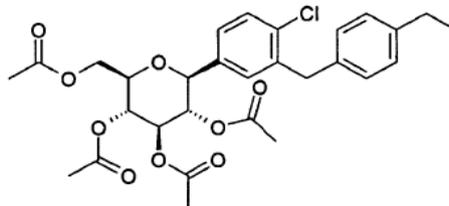
25



30

(10) 1-Cloro-2-(4-etil-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

35

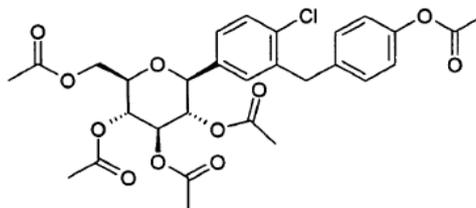


40

45

(11) 2-(4-Acetoxi-bencil)-1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

50

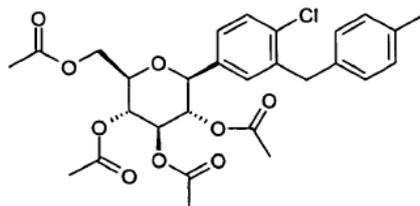


55

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 608/610 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

60

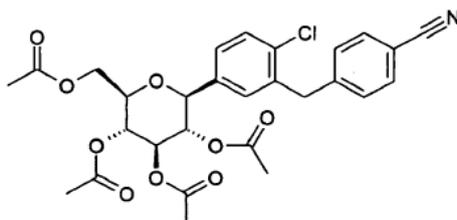
Ejemplo XX



5  
10 1-Cloro-2-(4-metil-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D- glucopiranos- 1-il)-benceno

Se procede a añadir hidruro de diisobutilaluminio (54 μl, 1 mol/l en tolueno), a una mezcla de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II) (22 mg) en THF (3 ml) en atmósfera de Ar, y se enfría en un baño de hielo. A continuación, se procede a agitar la mezcla, en el baño de hielo, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas y, a continuación, se añaden, de una forma sucesiva, 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-benceno (0,60 g) y Me<sub>2</sub>Zn (0,88 ml, 1 mol/l en tolueno). Se elimina el baño de hielo y, la mezcla, se calienta, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas. después de enfriar a la temperatura ambiente, se añade ácido clorhídrico 1 M y, la mezcla resultante, se extrae con acetato de etilo. Los extractos recolectados, se secan sobre sulfato sódico, y el disolvente, se elimina. El residuo, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo 1:0->2:1). Rendimiento productivo: 0,25 g (52% del valor teórico)

25 Ejemplo XXI



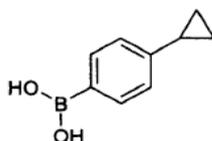
30  
35 1-Cloro-2-(4-ciano-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D- glucopiranos- 1-il)-benceno

Se procede a añadir tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,13 g), a un matraz cargado con 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-benceno (0,80 g) y cianuro de cinc (0,14 g), en atmósfera de Ar. A continuación, se procede a agitar la mezcla, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se procede a añadir acetato de etilo y la mezcla resultante, se filtra con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se seca (sulfato sódico) y el disolvente, se elimina. El residuo se recristaliza en etanol.

Rendimiento productivo: 0,45 g (69% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 580/582 (Cl) [M+Na]<sup>+</sup>

45  
50 Ejemplo XXII



55 Ácido 4-ciclopropil-fenilborónico

Se procede a añadir, mediante procedimiento de goteo, n-butil-litio 2,5 M en hexano (14,5 ml), a 1-bromo-4-ciclopropil-benceno (5,92 g) en THF (14 ml) y tolueno (50 ml), enfriado a una temperatura de -70 °C. La solución resultante, se agita, a una temperatura de -70 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, antes de añadir borato de triisopropilo (8,5 ml). La solución se calienta, a una temperatura de -20°C y a continuación, ésta se trata con ácido clorhídrico acuso 4 M (15,5 ml). Se procede a calentar adicionalmente la mezcla de reacción, a la temperatura ambiente y a continuación, la fase orgánica, se separa. La fase acuosa, se extrae con acetato de etilo y, las fases orgánicas combinadas, se secan (sulfato sódico). El disolvente, se evapora y, el residuo, se lava con una mezcla de éter y ciclohexano, para proporcionar el producto de epígrafe, como un sólido incoloro.

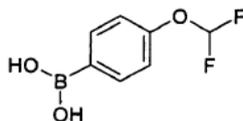
Rendimiento productivo: 2,92 g (60% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 207 (Cl) [M+HCOO]<sup>-</sup>

Los compuestos que se facilitan a continuación, se obtienen de una forma análoga a la del Ejemplo XXII:

5

(1) Ácido 4-difluorometoxi-fenilborónico

10



Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 233 (Cl) [M+HCOO]<sup>-</sup>

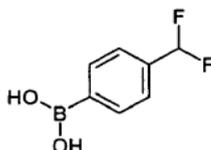
15

Partiendo del procedimiento descrito anteriormente, arriba, el compuesto, se preparara partir del 4-difluorometoxi-1-yodobenceno, utilizando iPrMgCl, para generar el compuesto arilmetalico y atrapando este intermediario con borato de trimetilo.

20

(2) Ácido 4-difluorometil-fenilborónico

25



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 172 (Cl) [M+H]<sup>+</sup>

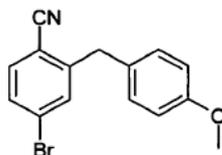
30

Partiendo del procedimiento descrito anteriormente, arriba, el compuesto, se preparara partir del 4-difluorometoxi-1-yodobenceno, (preparado a partir de 4-yodobenzaldehído, utilizando trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en diclorometano), utilizando iPrMgCl, para generar el compuesto arilmetalico y atrapando este intermediario con borato de trimetilo.

35

Ejemplo XXIII

40



45

1-Bromo-4-ciano-3-(4-metoxi-bencil)-benceno

Se procede añadir, lentamente, una mezcla de 25 g de (4-metoxi-fenil)-acetato de etilo, 27,4 g de 1-bromo-4-ciano-3-fluorobenceno y 20 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona, a 31,4 g de tert.-butóxido de potasio en 130 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona, manteniendo la temperatura, a un valor por debajo de los 10°C. Después de proceder a agitar, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, se añaden 100 ml de metanol y 137 ml de hidróxido sódico acuoso, 1 M y, la mezcla, se agita, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. Se procede a evaporar la fracción de metanol y, el residuo se basifica con hidróxido sódico 1 M, y se extrae con éter tert.-butil-metilico. La fase acuosa, se acidifica con ácido clorhídrico 4 M, y se extrae con acetato de etilo, varias veces. Los extractos combinados de acetato de etilo, se evaporan y, el residuo, conjuntamente con 120 ml de N,N-dimetil formamida y 24,9 g de carbonato potásico, se calienta, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción, se diluye con bicarbonato sódico acuoso, y se extrae, varias veces, con acetato de etilo. Los extractos combinados, se evaporan, y el residuo, se cristaliza en metanol.

50

55

Rendimiento productivo: 13 g (33% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 319/321 (Br) [M+NH4]<sup>+</sup>

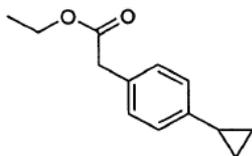
60

Ejemplo XXIV

4-Ciclopropil-fenilacetato de etilo

65

5

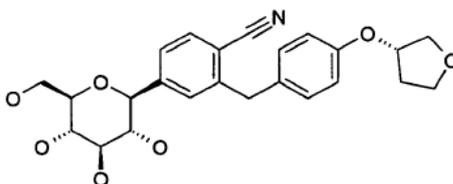


10 Preparado a partir de 4-bromo-fenilacetato de etilo, mediante acoplamiento catalizado metal de transición, con ácido ciclopropilborónico, utilizando tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio, acetato de paladio, fosfato potásico en tolueno, y agua, en concordancia con Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6987-6990  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 205 [M+H]<sup>+</sup>

15 Preparación del compuesto final:

Ejemplo 1 (no cubierto por las reivindicaciones)

20



25

4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuranil-3-oxi)-bencil]-benzonitrilo

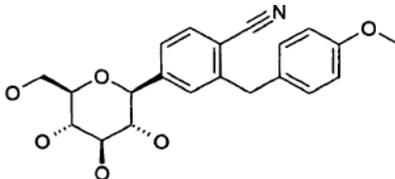
30 Se procede a calentar una mezcla de 1,00 g de 1-cloro-2-[4-((S)-tetrahidrofuranil-3-oxi)-bencil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, 0,16 de cianuro sódico y 0,35 g bromuro de níquel en 2,5 ml N-metil-2-pirrolidinona, en un horno de microondas, a una temperatura de 220°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Después de enfriado a la temperatura ambiente, se procede a añadir agua y la mezcla resultante, se extrae con acetato de etilo. Después del secado sobre sulfato sódico y evaporación del disolvente, el residuo, se disuelve en 5 ml de metanol. Se añaden 4 ml de solución acuosa de hidróxido potásico 4 M y, la solución de  
35 reacción, se agita a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La solución, se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M y, el metanol, se evapora. El residuo, se extrae con acetato de etilo, los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico y, el disolvente, se elimina bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol 4:1).

40 Rendimiento productivo: 0,35 g (49% del valor teórico)  
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 442 [M+H]<sup>+</sup>

Los ejemplos que se facilitan a continuación, pueden obtenerse de una forma análoga a la del Ejemplo 1:

45 (8) 2-(4-Metoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

50



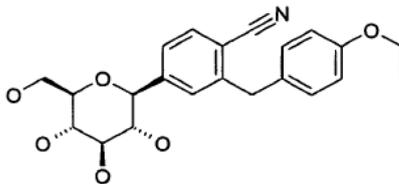
55 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 403 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Este compuesto, se obtiene, también, a partir del 1-bromo-4-ciano-3-(4-metoxibencil)-benceno (Ejemplo XXIII) y 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranosona, de una forma análoga a la del Ejemplo XIII, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, la reacción con tert.-butil-litio, se realiza en tetrahidrofurano, a una temperatura de -87°C, y que, la reacción con metanol / ácido metanosulfónico, se lleva a cabo a una temperatura de 55°C.

60

(9) 2-(4-Etoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

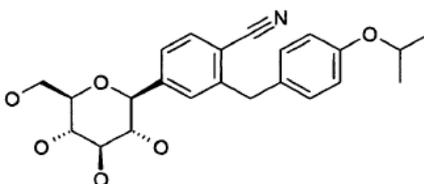
5



10 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(10) 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-isopropoxi-bencil)-benzonitrilo

15



20

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

25 Se describirán, ahora, algunos ejemplos de formulaciones, en los cuales, el término “sustancia activa”, significa uno o varios compuestos en concordancia con la invención, incluyendo a profármacos o sales de éstos. En el caso de una de las combinaciones con una sustancia activa adicional o sustancias activas adicionales, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, el término “sustancia activa”, incluye, también, las sustancias activas adicionales.

Ejemplo A

30

Tabletas que contienen 100 mg de sustancia activa

Composición:

35 1 tableta, contiene:

Substancia activa	100,0 mg
Lactosa	80,0 mg
Almidón de maíz	34,0 mg
40 Polivinilpirrolidona	4,0 mg
Estearato magnésico	2,0 mg
	220,0 mg

Procedimiento de preparación

45

La sustancia activa, la lactosa y el almidón, se mezcla, conjuntamente, y se humedecen, de una forma uniforme, con una solución acuosa de polivinilpirrolidona. Después de haberse tamizado la composición húmeda (2,0 mm de diámetro de malla), y de haberse secado ésta en un secador del tipo de rejilla, a una temperatura de 50°C, ésta se seca otra vez, (1,5 mm de tamaño de malla), y se añade el lubricante. La mezcla terminada, se comprime, para

50

formar tabletas.

Peso de la tableta: 220 mg

Diámetro: 100 mm, biplanar, con acabado en ambos lados y entallada en un lado.

Ejemplo B

55

Tabletas que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

60 1 tableta, contiene:

Substancia activa	150,0 mg
Lactosa en polvo	89,0 mg
Almidón de maíz	40,0 mg
65 Sílice coloidal	10,0 mg
Polivinilpirrolidona	10,0 mg

Estearato magnésico	1,0 mg
	300,0 mg

Preparación

5 La sustancia activa, mezclada con lactosa, almidón de maíz y sílice, se humedece con una solución acuosa al 20% de polivinilpirrolidona, y se hace pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,5 mm. Los gránulos, se secan a una temperatura de 45°C y se hacen pasar a través de la misma pantalla, otra vez, y se mezclan con la cantidad especificada de estearato magnésico. Las tabletas, se prensan, a partir de la mezcla.

10 Peso de la tableta: 300 mg  
Matriz: 10 mm, plana

Ejemplo C

15 Cápsulas de gelatina dura, que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 cápsula, contiene:

20	Substancia activa	150,0 mg
	Almidón de maíz (seco)	aprox. 180,0 mg
	Lactosa (en polvo)	aprox. 87,0 mg
	Estearato magnésico	3,0 mg
25		Aprox. 420,0 mg

Preparación:

30 La sustancia activa, se mezcla con los excipientes, se pasa a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,75 mm, y se mezcla de una forma homogénea, utilizando un aparato apropiado. La mezcla acabada, se carga en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Carga de la cápsula: aprox. 320 mg

Envoltura de la cápsulas: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

35 Ejemplo D

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

40 1 supositorio, contiene:

	Substancia activa	150,0 mg
	Polietilenglicol 1500	550,0 mg
45	Polietilenglicol 6000	460,0 mg
	Monoestearato de polioxietileno-sorbitán	840,0 mg
		2000,0 mg

Ejemplo E

50 Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

Composición:

55	Substancia activa	10,0 mg
	Ácido clorhídrico 0,001 N q.s.	
	Agua bidestilada	ad 2,0 ml

60

Preparación

65 La sustancia activa, se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, convertido en isotónico, mediante sal común, se filtra de una forma estéril, y se transfiere a ampollas de 2 ml.

Ejemplo F

Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

5 Composición:

Substancia activa	50,0 mg
Ácido clorhídrico 0,001 N q.s.	
Agua bidestilada	ad 10,0 ml

10

Preparación

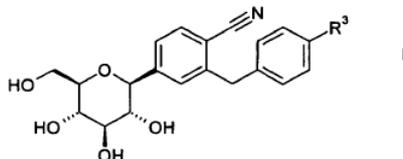
La sustancia activa, se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, convertido en isotónico, mediante sal común, se filtra de una forma estéril, y se transfiere a ampollas de 10 ml.

15

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de benzonitrilo sustituidos por glucopiranosilo de la fórmula I,

5



10

en donde,  
R<sup>3</sup>, significa metiloxi, etiloxi e isopropiloxi,  
incluyendo a las sales de éstos, fisiológicamente aceptables.

15

2.- Derivado de benzonitrilo, sustituido por glucopiranosilo, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que, éste, se selecciona de entre el grupo consistente en  
(8) 2-(4-Metoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,  
(9) 2-(4-Etoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo,  
(10) 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-isopropoxi-bencil)-benzonitrilo.

20

3.- Composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, ó una sal de éste, fisiológicamente aceptable, opcionalmente, conjuntamente con uno o más portadores o soportes y / o diluyentes.

25

4.- Uso de por lo menos un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, ó una sal de éste, fisiológicamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica, la cual es apropiada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o condiciones, las cuales puedan influenciarse mediante la inhibición del cotransportador de glucosa sodio-dependiente SGLT.

30

5.- Uso de por lo menos un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, ó una sal de éste, fisiológicamente aceptable, para preparar una composición farmacéutica que es apropiada para el tratamiento o la prevención de uno o más trastornos metabólicos.

35

6.- Uso, según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que, el trastorno metabólico, se selecciona de entre el grupo consistente en la diabetes mellitus del tipo 1 y del tipo 2, complicaciones de la diabetes, acidosis o cetosis metabólicas, hipoglicemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, presión sanguínea alta, fallo cardíaco crónico, edema e hiperleucemia.

40

7.- Uso de por lo menos un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, ó una sal de éste, fisiológicamente aceptable, para preparar una composición farmacéutica, para inhibir el cotransportador de glucosa sodio-dependiente SGLT2.

45

8.- Uso de por lo menos un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, ó una sal de éste, fisiológicamente aceptable, para preparar una composición farmacéutica para prevenir la degeneración de las células beta pancreáticas y / o para mejorar y / o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas.

50

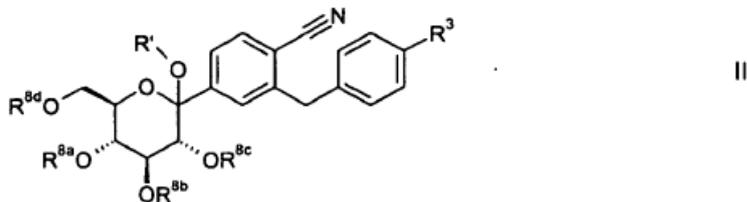
9.- Uso de por lo menos un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, ó una sal de éste, fisiológicamente aceptable, para preparar una composición farmacéutica para prevenir, enlentecer, retardar o tratar enfermedades o condiciones, atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado, en un paciente que se encuentre en necesidad de éste.

10.- Uso de por lo menos un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, ó una sal de éste, fisiológicamente aceptable, para preparar diuréticos y / o antihipertensores.

55

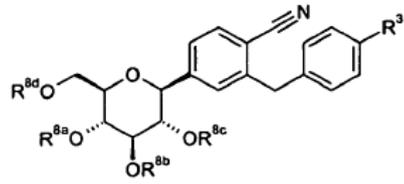
11.- Derivado de benzonitrilo sustituido por glucopiranosilo, de la fórmula II, III, i,1, i,2, i,3, i,4, i,5 ó i,6

60



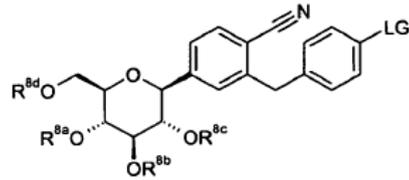
65

5



III

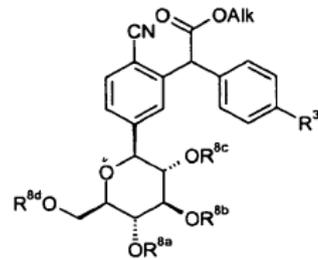
10



i.1

15

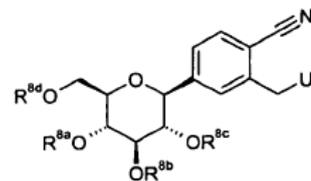
20



i.2

25

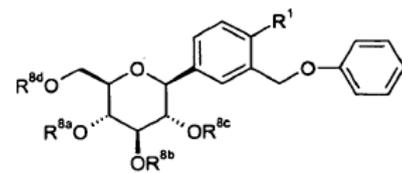
30



i.3

35

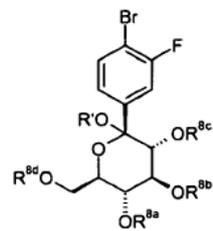
40



i.4

45

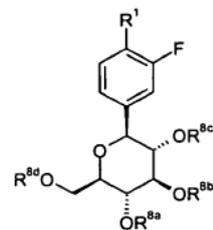
50



i.5

55

60



i.6

65 en donde,  
R<sup>3</sup>, se define de la misma forma que en la reivindicación 1 y

R', significa H, alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-18</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-18</sub>)oxicarbonilo, arilcarbonilo ó aril(alquil C<sub>1-3</sub>)carbonilo, en donde, los grupos alquilo ó arilo, pueden encontrarse mono o polisustituidos por halógeno.

5 R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup>, de una forma independiente la una con respecto a las otras, significa hidrógeno o un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo (alquil C<sub>1-4</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)oxicarbonilo, arilcarbonilo, aril(alquil C<sub>1-3</sub>)carbonilo y aril(alquil C<sub>1-3</sub>)oxicarbonilo, o un grupo R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>Si ó un grupo cetal ó acetal, de una forma particular, un grupo alquilideno ó alquilidencetal, ó acetal, mientras que, en cada caso, dos grupos contiguos, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup>, pueden formar un grupo cetal ó acetal, ó un puente de 1,2-di(alcoxi C<sub>1-3</sub>)-1,2-di(alquil C<sub>1-3</sub>)etileno, mientras que, el puente de etileno anteriormente mencionado, arriba, forma, conjuntamente con los dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo de piranosa, un anillo de dioxano sustituido, de una forma particular, un anillo de 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxi C<sub>1-3</sub>)-1,4-dioxano, y mientras que, los grupos alquilo, alilo, arilo y / ó bencilo, pueden encontrarse mono- ó polisustituidos por halógeno ó alcoxi C<sub>1-3</sub>, y mientras que, los grupos bencilo, pueden también encontrarse sustituidos por un grupo (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino; y

10 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, de una forma independiente la una con respecto a las otras, significa alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo ó aril-alquilo C<sub>1-3</sub>, en donde, los grupos arilo ó alquilo, pueden encontrarse mono- ó polisustituidos por halógeno.

15 mientras que, los grupos arilo ó alquilo mencionados en la definición de los grupos anteriormente mencionados, arriba, significan grupos fenilo ó naftilo, de una forma preferible, grupos fenilo, y

Alk, significa alquilo C<sub>1-4</sub> y

20 R<sup>1</sup>, significa cloro, bromo, ciano, carboxi, éster carboxílico, carboxamida ó un derivado de ésta, o grupo de boro ó de sililo, un grupo aldehído protegido o enmascarado, o un grupo amino, protegido o enmascarado, significando R<sup>1</sup>, de una forma preferible, Br ó CN; y

LG, significa un grupo saliente, tal como Br, I, ó O-(SO<sub>2</sub>)-CF<sub>3</sub>; y

U, significa Cl, Br, I, -O-CO-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub> ó -OPO(O-alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

incluyendo a los tautómeros, estereoisómeros de éstos, o mezclas de éstos; y sales fisiológicamente aceptables de éstos.

25 12.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto, según las reivindicaciones 1 ó 2, a una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto, y por lo menos un agente antidiabético, opcionalmente, conjuntamente con uno o más portadores o soportes y / o diluyentes.

30 13.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en donde, el agente antidiabético, se selecciona de entre el grupo consistente en la metformina, las sulfonilureas, la nateglidina, la repaglidina, las tiazolidendionas, los agonistas y los antagonistas de PPAR-gama, los moduladores PPAR gama / alfa, los inhibidores de glucosidasa, los inhibidores de DPPIV, los antagonistas alfa-2, la insulina y los análogos de la insulina, el GLP-1 y los análogos del GLP-1, ó la amilina.