(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 385 398**

(51) Int. CI.:
C07H 17/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06729288 .8**
(96) Fecha de presentación: **16.03.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1864993**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

(54) Título: **Procedimiento para la producción de derivado de glucopiranosiloxipirazol**

(30) Prioridad:
17.03.2005 JP 2005076644

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.07.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.07.2012

(73) Titular/es:
KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
19-48, YOSHINO MATSUMOTO-SHI
NAGANO 399-8710, JP

(72) Inventor/es:
KASAI, Kiyoshi;
OZAWA, Tetsuji;
FUSHIMI, N;
ISAWA, Hidetoshi;
KIKUCHI, Ken;
KOBAYASHI, M.;
SONEHARA, J. y
KUBOTA, M.

(74) Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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

DESCRIPCIÓN

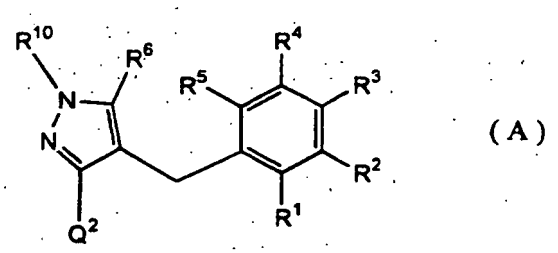
Procedimiento para la producción de derivado de glucopiranosiloxipirazol

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de glucopiranosiloxipirazol útiles como intermedios para fabricar medicamentos.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los derivados de glucopiranosiloxipirazol que son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, tal como diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad o similares. Por ejemplo, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:

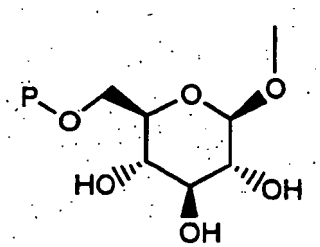
[Quim. 1]



(A)

en el que R^1, R^2 R^3, R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes, cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo cicloalquiloxi C_{3-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}(alcoxi C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alquiltio C_{1-6}, un grupo haloalcoxi C_{1-6}, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo arilo (alquilo C_{1-6}), un grupo aril(alcoxi C_{1-6}), un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo heterocicloalquilo C_{3-6}, un grupo heterocicloalquiloxi C_{3-6}, un grupo heterocicloalquil C_{3-6}(alquilo C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está monosustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está disustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, R^6 es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}, R^{10} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con cicloalquilo C_{3-6}, un grupo aril (alquilo C_{1-6}), un grupo heterocicloalquilo C_{3-6}, un grupo heterocicloalquilo C_{3-6}(alquilo C_{1-6}) o un grupo formador de un profármaco y Q^2 es un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 2



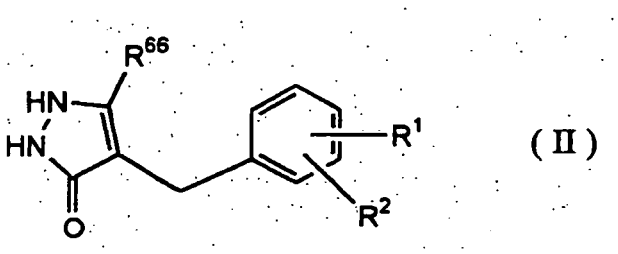
en la que P es un átomo de hidrógeno o un grupo formador de un profármaco. Como derivado de glucopiranosiloxipirazol, además, se puede ilustrar, por ejemplo, las referencias de patente 1 a 13, como se describe más adelante.

Técnica anterior

Se ha notificado que los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (A) anterior son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, tal como diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad o similares (por ejemplo, véanse las referencias de patente 1 a 13).

Anteriormente se ha indicado como procedimiento para preparar los derivados de glucopiranosiloxipirazol representados por la fórmula general (A) anterior la glicosilación usando un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general:

[Quim. 3



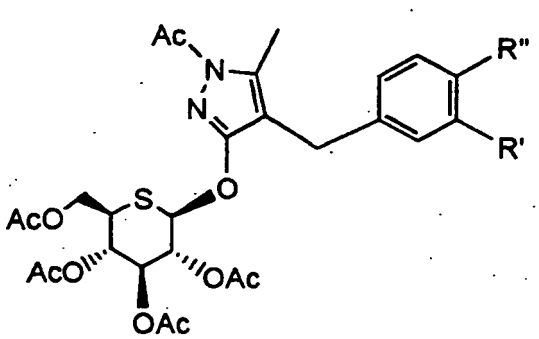
(II)

en la que R^{66} es un grupo alquilo C_{1-6} y R^1 y R^2 tienen los mismos significados definidos anteriormente y un derivado de α-D-glucopiranosilhalógeno protegido con hidroxi en presencia de carbonato de plata u óxido de plata que contiene plata, que es un metal pesado (p. ej., véanse las referencias de patente 1 a 6).

No obstante, cuando la glicosilación se lleva a cabo para un α-D-glucopiranosilbromuro protegido con hidroxi usando el derivado de pirazol representado por la fórmula general (II) anterior, en la que R^{66} es un grupo alquilo menor en las condiciones indicadas, se producen reacciones secundarias en las que el derivado de pirazol representado por la fórmula general (II) anterior usado en la reacción reacciona entre sí o que un átomo de nitrógeno en el anillo de pirazol se glicosila, y no se pudieron evitar los problemas. Y existió el problema de que era necesario un procedimiento de purificación especial para eliminar dichos subproductos. Además, se analizaron las condiciones de uso de una base fuerte o un reactivo que contiene plata, que es el metal pesado, para suprimir la reacción secundaria. No obstante, cuando se usa el metal pesado para el procedimiento de fabricación de un medicamento es necesario un procedimiento de purificación especial para que el metal pesado usado no se quede en el medicamento y se tienen que realizar varios análisis de las características a inspeccionar para confirmar si el metal pesado permanece en el medicamento, por lo que existía el problema de que aumentaba la cantidad de trabajo complejo. En el presente documento, se indica que el tiempo de reacción se prolonga si no se usa plata y, por ejemplo, requiere varios días para glicosilarse, aunque se están analizando otras glicosilaciones sin el uso del reactivo que contiene plata para resolver estos problemas (véase la referencia de patente 6). Por otro lado, aunque también se analiza un procedimiento de añadir un catalizador de transferencia de fase para acortar el tiempo de la glicosilación, por lo que esta vez se producen varios problemas, tales como el problema de que es necesario un gran exceso de un donante de azúcar, el problema de que el rendimiento del reactivo no es constante y el problema de que la realización a escala industrial es difícil.

Por otro lado, en la referencia de patente 14, se describe un procedimiento para obtener un derivado de 5-tio-D-glucopiranósido representado por la fórmula general:

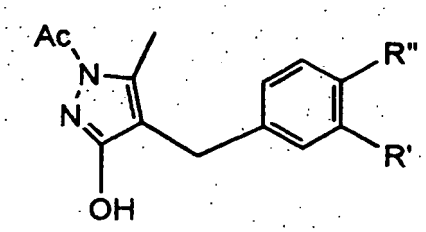
[Quim. 6]



R' = H, R"= Etilo, o R' = F, R"= Metoxi

sometiendo un derivado de pirazol representado por la fórmula general:

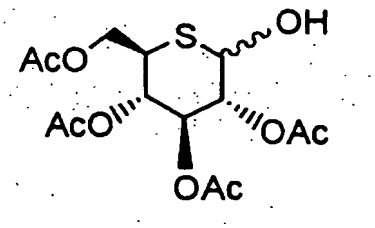
[Quim. 4]



R' = H, R"= Etilo, o R' = F, R"= Metoxi

y 2, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-5-tio-D-glucosa representado por una fórmula:

[Quim. 5]



a la reacción de Mitsunobu que usa trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato. No obstante, esta reacción es diferente de la de la presente invención porque es un producto diferente (un derivado de 5-tio-D-glucopiranósido) mediante un procedimiento diferente para preparar (Reacción de Mitsunobu) mediante el uso de un sustrato diferente 2, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-5-tio-D-glucosa. Además, en la referencia de patente 14 anterior, no se describe que esta reacción es aplicable a la fabricación de un derivado de α-D-glucopiranosilhalógeno. Y porque la selectividad α/β del producto no es excelente, la reacción de Mitsunobu descrita en la referencia de patente 14 anterior tiene un problema de que se necesita otro procedimiento para eliminar el producto de configuración innecesaria y el producto innecesario se debe desechar desde el punto de vista económico. Y la reacción de Mitsunobu tiene el problema de generar como subproducto óxido de trifenilfosfina que es difícil de eliminar.

Como se ha mencionado anteriormente, los procedimientos notificados no siempre son satisfactorios y se ha deseado el desarrollo de un procedimiento de fabricación más fácil y eficiente.

Referencia patente 1: Publicación Internacional folleto W002l053573;
Referencia patente 2: Publicación Internacional folleto W001/16147;
Referencia patente 3: Publicación Internacional folleto W002l068439;
Referencia patente 4: Publicación Internacional folleto W002l36602;
Referencia patente 5: Publicación Internacional folleto W002l020737;
Referencia patente 6: Publicación Internacional folleto W002l088157;
Referencia patente 7: Publicación de patente japonesa 2003-012686;
Referencia patente 8: Publicación Internacional folleto W02005/021566;
Referencia patente 9: Publicación de patente japonesa 2004-137245;
Referencia patente 10: Publicación Internacional folleto W002/098893;
Referencia patente 11: Publicación Internacional folleto W02004/014932;
Referencia patente 12: Publicación Internacional folleto W02004/018491;
Referencia patente 13: Publicación Internacional folleto W02004/019958;
Referencia patente 14: Publicación Internacional folleto W02004/089967;

Divulgación de la invención

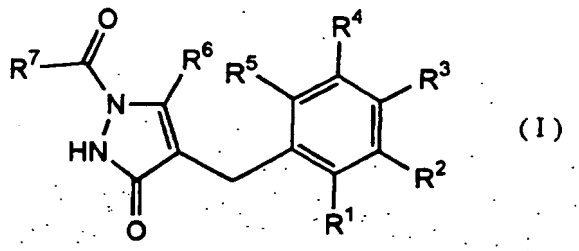
Problema que ha de resolver la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar los derivados de glucopiranosiloxipirazol que son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, tal como diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad o similares. Más particularmente, es proporcionar un procedimiento nuevo para preparar el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (A) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Medios para resolver los problemas

Como resultado del exhaustivo estudio de los presentes inventores para resolver el problema anterior se descubrió que el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (A) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar fácilmente permitiendo que un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general:

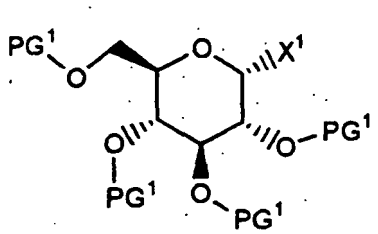
[Quim. 7]



(I)

en la que R^1, R^2 R^3, R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes, cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo cicloalquiloxi C_{3-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}(alcoxi C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alquiltio C_{1-6}, un grupo haloalcoxi C_{1-6}, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo arilo (alquilo C_{1-6}), un grupo aril(alcoxiC_{1-6}), un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo heterocicloalquilo C_{3-6}, un grupo heterocicloalquiloxi $R7_{-6}$, un grupo heterocicloalquilC_{3-6}(alquilo C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está monosustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está disustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, R^6 es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}, R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo arilmetiloxi, reaccione con un derivado de α-D-glucopiranosilhalógeno representado por la fórmula general:

[Quim. 8]

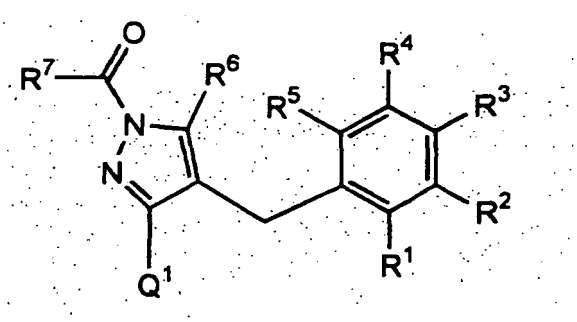


(III)

en la que PG^1 es un grupo acetilo, un grupo pivaloílo, un grupo arilcarbonilo o un grupo arilmetilo y X^1 es un átomo de bromo o un átomo de cloro, de modo que se forman las bases de la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un procedimiento y similar para preparar un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:

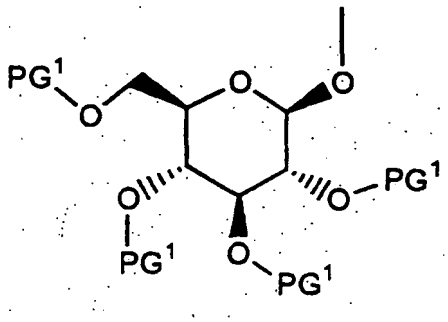
[Quim. 11]



(IV)

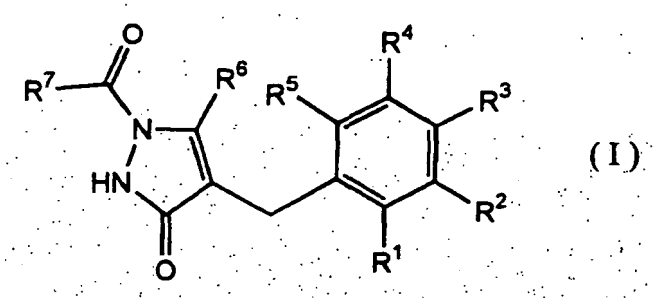
en la que Q^1 es un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 12]



en la que PG^1 tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, que comprenden un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general:

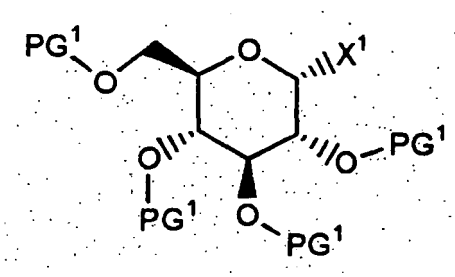
[Quim. 9]



(I)

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente para reaccionar con un derivado de α-D-glucopiranosilhalógeno representado por la fórmula general:

[Quim. 10]



(III)

en la que PG^1 es un grupo acetilo, un grupo pivaloílo, un grupo arilcarbonilo o un grupo arilmetilo y X^1 es un átomo de bromo o un átomo de cloro.

En la presente invención, los términos siguientes tienen los significados siguientes si no se especifica lo contrario especialmente,

El término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El término “grupo alquilo C_{1-6}” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo hexilo o similares.

El término “grupo haloalquilo C_{1-6}” significa el grupo alquilo C_{1-6} anterior sustituido por el mismo átomo de halógeno o uno diferente que el definido anteriormente. Por ejemplo, se puede ilustrar un grupo trifluorometilo, un grupo 1,1,1-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2-pentafluoroetilo o similar.

El término “grupo cicloalquilo C_{3-6}” significa un grupo alquilo cíclico, tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo o similar.

El término “grupo alcoxi C_{1-6}” significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metoxi, un grupo epoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo terc-pentiloxi, un grupo 1-metilbutoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo hexiloxi o similares.

El término “grupo haloalcoxi C_{1-6}” significa el grupo alcoxi C_{1-6} anterior sustituido por el mismo átomo de halógeno o uno diferente que el definido anteriormente. Por ejemplo, se puede ilustrar un grupo trifluorometoxi, un grupo 1,1,1-trifluoroetoxi, un grupo 1,1,2,2-pentafluoroetoxi o similar.

El término “grupo alquiltio C_{1-6}” significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo terc-pentiltio, un grupo 1-metilbutiltio, un grupo 2-metilbutiltio, un grupo hexiltio o similares.

El término “grupo acilo C_{2-7}” significa un grupo acilo de cadena lineal, ramificada o cíclico que tiene de 2 a átomos de carbono, tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloílo, un grupo hexanoílo, un grupo ciclohexilcarbonilo o similares.

El término “grupo alcoxicarbonilo C_{2-7}” significa un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal, ramificada o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo isobutilcarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo ciclohexiloxicarbonilo o similares.

El término “grupo alcoxi C_{1-6} (acilo C_{2-7})” significa el grupo acilo C_{2-7} sustituido con el grupo alcoxi C_{1-6} anterior.

El término “grupo arilo” significa un grupo de hidrocarburo aromático que tiene de 1 a 3 anillos, tal como un grupo fenilo, un grupo naftilo o similar, insustituido o sustituido con un grupo que se describe más adelante seleccionado de forma independiente de un grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} y un grupo alcoxi C_{1-6}.

El término “grupo arilcarbonilo” significa un grupo carbonilo sustituido con el grupo arilo anterior, tal como un grupo benzoílo o similares.

El término “grupo arilo (alquilo C_{1-6})” significa el grupo alquilo C_{1-6} sustituido con el grupo arilo anterior. Por ejemplo, se puede ilustrar un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo feniletilo o similar.

El término “grupo arilmetilo” significa un grupo metilo sustituido con el grupo arilo anterior entre el grupo aril(alquilo C_{1-6}) anterior, tal como un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-clorobencilo o similares.

El término “grupo arilmetiloxi” significa un grupo sustituido con el grupo arilmetilo anterior que está representado por arilmetil-O-. Por ejemplo, se puede ilustrar un grupo benciloxi, un grupo 4-metoxibenciloxi, un grupo 4-metilbenciloxi, un grupo 4-nitrobenciloxi, un grupo 4-clorobenciloxi o similares.

El término “grupo arilo (alcoxi C_{1-6})” significa el grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con el grupo arilo anterior, y, por ejemplo, un grupo representado por aril-CH_2-O-, aril-$(CH_2)_2$-O-, aril-$(CH_2)_3$-O- o similares. Se puede ilustrar un grupo benciloxi, un grupo 4-metoxibenciloxi, un grupo 4-metilbenciloxi, un grupo 4-nitrobenciloxi, un grupo 4-clorobenciloxi o similares.

El término “grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6}” significa un grupo sulfoniloxi sustituido con el grupo alquilo C_{1-6} anterior, tal como un grupo metanosulfoniloxi, un grupo etanosulfoniloxi o similares.

El término “grupo arilsulfoniloxi” significa un grupo representado por aril-SO_2-O-, que está sustituido con el grupo arilo anterior, tal como, por ejemplo, un grupo bencenosulfoniloxi, un grupo 4-nitrobencenosulfoniloxi o similares.

El término “grupo arilmetilo” significa un grupo metilo sustituido con el grupo arilo anterior entre el grupo aril(alquilo C_{1-6}) anterior, tal como un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-clorobencilo o similares.

El término “grupo ariloxi” significa un grupo representado por aril-O, que está sustituido con el grupo arilo anterior.

El término “grupo alquilo C_{1-6} monoamino(alquilo C1$_{-6}$)” significa el grupo alquilo C_{1-6} sustituido con el grupo amino que está monosustituido por el grupo alquilo C_{1-6} anterior.

El término “grupo alquilo C_{1-6} diamino(alquilo C_{1-6})” significa el grupo alquilo C_{1-6} anterior sustituido con un grupo amino que está disustituido por el grupo alquilo C_{1-6} anterior igual o diferente.

El término “grupo cicloalquiloxi C_{3-6}” significa un grupo representado por (cicloalquilo C_{3-6})-O-, que está sustituido con el grupo cicloalquilo C_{3-6}) anterior.

El término “grupo cicloalquilo C_{3-6} (alcoxi C_{1-6})” significa el grupo alcoxi C1$_{-6}$ sustituido con el grupo cicloalquilo C_{3-6} anterior.

El término “grupo heterocicloalquilo C_{3-6}” significa un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo en una posición distinta a la posición de unión. Por ejemplo, se puede ilustrar un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, un grupo tetrahidropiran-3-ilo, un grupo tetrahidropiran-4-ilo o similares.

El término “grupo heterocicloalquiloxi C_{3-6}” significa un grupo representado por heterocicloalquilo C_{3-6}-O-, que está sustituido con el grupo heterocicloalquilo C_{3-6} anterior. Por ejemplo, se puede ilustrar un grupo tetrahidrofuran-3-iloxi, un grupo tetrahidropiran-3-iloxi, un grupo tetrahidropiran-4-iloxi o similares.

El término “grupo heterocicloalquilo C_{3-6} (alquilo C_{1-6})” significa el grupo alquilo C_{1-6} anterior sustituido con el grupo heterocicloalquilo C_{3-6} anterior. Por ejemplo, se puede ilustrar un grupo tetrahidrofuran-3-ilmetilo, un grupo tetrahidropiran-3-ilmetilo, un grupo tetrahidropiran-4-ilmetilo o similares.

El término “grupo alquenilo C_{2-6} “ significa un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene al menos un doble enlace, por ejemplo se puede ilustrar un grupo vinilo, un grupo alilo o similares.

El término “grupo alquinilo C_{2-6}” se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene al menos un triple enlace. Por ejemplo, se puede ilustrar un grupo etinilo, un grupo propargilo, un grupo 2-butin-1-ilo o similares.

El término “grupo heteroarilo” significa un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un grupo consistente en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo distinto a la posición de unión o un grupo heterocíclico aromático que consiste en un anillo de 6 miembros condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un grupo consistente en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo distinto a la posición de unión. Estos grupos heterocíclicos aromáticos están insustituidos o sustituidos con un grupo seleccionado de forma independiente de un grupo que consiste en los grupos siguientes: un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} y un grupo alcoxi C_{1-6}.

Como grupo formador de un profármaco, se puede ilustrar, por ejemplo, un grupo protector introducido en un grupo hidroxi o un átomo de nitrógeno que normalmente se puede usar en un profármaco, tal como un grupo acilo C_{2-7}, un grupo alcoxicarbonilo C_{2-7} o un grupo alcoxi C_{1-6} (acilo C_{2-7}).

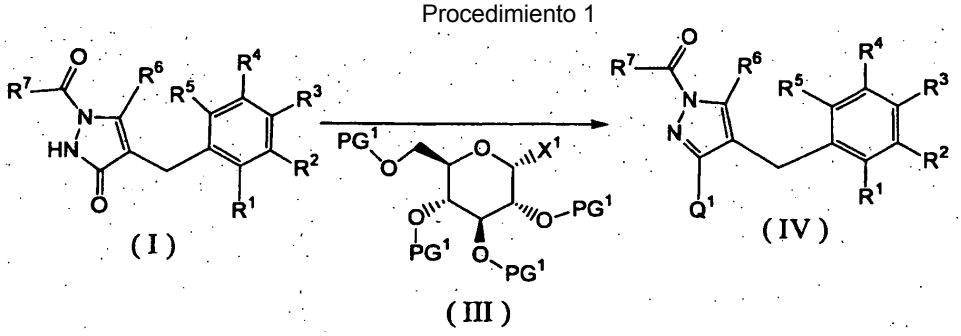
La presente invención se explica con detalle del siguiente modo. Los presentes inventores han descubierto que, como se muestra en el esquema 1 descrito más adelante, se puede realizar una glicosilación con un α-D-gluco-piranosilbromuro protegido con hidroxi usando la fórmula general (I) anterior como intermedio de fabricación, sin usar el reactivo que contiene plata que es el metal pesado que se ha comunicado hasta ahora. Además, al contrario que con el procedimiento que usa un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general (II) anterior, un procedimiento para preparar la presente invención es un procedimiento excelente que ha mejorado la reacción secundaria que un derivado de pirazol usado en la reacción reacciona entre sí y un átomo de nitrógeno en el anillo de pirazol está glicosilado, incluso si se usa un derivado de α-D-glucopiranosilhalógeno protegido con hidroxi. Además, mediante el procedimiento para la fabricación de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula general (IV) se puede preparar de forma estereoselectiva en selectividad α/β extremadamente alta y se puede suprimir la generación de un producto innecesario. Y, por tanto, es un procedimiento muy excelente con

respecto a los costes de fabricación.

[Quim. 19]

Esquema 1

Procedimiento 1



En la fórmula, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 R^7, PG^1, Q^1, y X^1 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

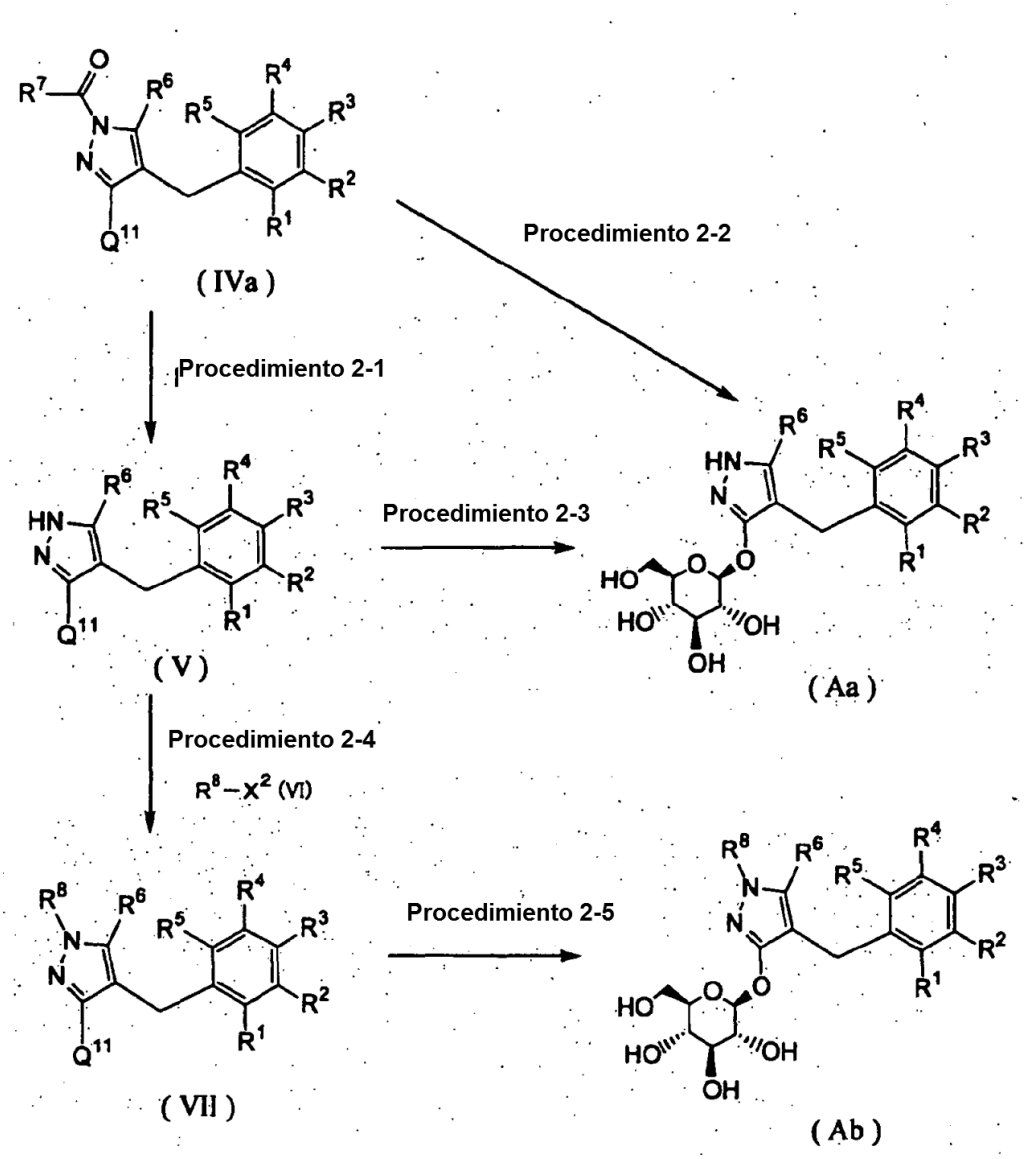
Procedimiento 1

El compuesto glicosilado representado por la fórmula general (IV) anterior se puede preparar permitiendo que un derivado de bencilpirazol (I) reaccione con un donante de azúcar representado por la fórmula general (III) anterior en un disolvente inerte, en presencia de una base, normalmente a de 20 a 60 ºC. Como la base usada en la reacción, se puede ilustrar un alcóxido metálico, tal como terc-butóxido potásico o un reactivo tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio o similar. Como disolvente usado en la reacción se puede ilustrar, por ejemplo, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, acetatos, dimetilimidazolinona, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida, un disolvente de cetona tal como acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o una mezcla de disolventes seleccionados de los mismos o una mezcla de la mezcla y agua. Es preferible usar de 1 a 1,5 cantidades del donante de azúcar representado por la fórmula general (III) anterior usada en la presente reacción contra el derivado de bencilpirazol (I). El tiempo de reacción es, normalmente, de 1 a 16 horas, variable en base al material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción.

Entre el compuesto (IV) obtenido en el esquema 1 anterior, se puede preparar un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (Aa) o (Ab) que es útil como agente para la prevención o tratamiento de la diabetes mediante un procedimiento descrito en el esquema 2 del siguiente modo, con un compuesto representado por la fórmula (IVa) anterior.

[Quim.20]

Esquema 2



En la fórmula, R^8 es un grupo alquilo C_{1-6}, grupo cicloalquilo C_{3-6}, grupo cicloalquilo C_{3-6} (alquilo C_{1-6}), un grupo arilo (alquilo C_{1-6}), un grupo heterocicloalquilo C_{3-6} o un grupo heterocicloalquiloC_{3-6}(alquilo C_{1-6}), R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R8, X2 y Q^1 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.

Procedimiento 2-1

El derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (V) anterior se puede preparar dejando R^7CO en un anillo pirazol, que se consigue para permitir que el compuesto (IVa) reaccione en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato potásico, carbonato potásico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato sódico o similares, en un disolvente, normalmente a de 20 a 80 ºC. Como disolvente usado al dejar R^7CO en un anillo pirazol se puede ilustrar un disolvente de alcohol, tal como metanol, etanol o similares, un disolvente éter tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilimidazolinona, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida, acetona, metiletilcetona, agua o una mezcla de disolventes seleccionados de los mismos. En cuanto a las cantidades de la base usadas es preferible usar de 0,1 a 1 cantidades contra el compuesto representado por la fórmula general (IVa) anterior. El tiempo de reacción es, normalmente, de 2 a 24 horas, variable en base al material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción.

Procedimiento 2-2

Sobre el compuesto (IVa), en caso de que R^7 sea un grupo arilmetiloxi y PG^{11} en Q^1 1 sea un grupo arilmetilo, el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (Aa) anterior se puede preparar sometiendo el compuesto (IVa) a reducción catalítica en un disolvente de alcohol, tal como metanol, etanol o similares, acetatos, tetrahidrofurano o una mezcla de disolventes seleccionados a partir de los mismos, en presencia de catalizadores metálicos, tales como paladio, en atmósfera de hidrógeno, normalmente a de 20 a 60 ºC. Normalmente, el tiempo de reacción es de 2 a 24 horas, variable en base al material de partida usado, el disolvente, el catalizador y la temperatura de reacción.

Procedimiento 2-3

(1) Entre un compuesto representado por la fórmula general (V) anterior, en el caso en el que el grupo protector PG^{11} sea un grupo bencilo, la desbencilación se puede realizar por el procedimiento habitual. Por ejemplo, un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (Aa) anterior se puede preparar sometiendo el derivado a desprotección mediante reducción catalítica en un disolvente de alcohol, tal como metanol, etanol o similares, acetatos, tetrahidrofurano o una mezcla de disolventes seleccionados a partir de los mismos, en presencia de catalizadores metálicos, tales como paladio sobre carbono, en atmósfera de hidrógeno, normalmente a de 20 a 60 ºC. Normalmente, el tiempo de reacción es de 2 a 24 horas, variable en base al material de partida usado, el disolvente, el catalizador y la temperatura de reacción.
(2) Entre el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (V) anterior, en el caso en el que el grupo protector PG^{11} sea un grupo benzoílo o un grupo pivaloílo, el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (Aa) anterior se puede preparar sometiendo al derivado a desprotección mediante hidrólisis en condiciones básicas o mediante solvolisis en un disolvente de alcohol usando un alcóxido metálico, normalmente a de 20 a 60 ºC. Habitualmente, el tiempo de reacción es de 2 a 24 horas, variable en base a un material de partida usado, al disolvente, las condiciones de reacción y los tipos de grupo protector.

Procedimiento 2-4

El derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (VII) anterior se puede preparar sometiendo el compuesto (V) a N-alquilación usando un reactivo de alquilación (VI) representado por la fórmula general R^{8}-X^2 en presencia de una base. Es preferible usar de 2 a 4 cantidades del reactivo de alquilación contra el compuesto representado por la fórmula general (V) anterior normalmente a de 0 a 60 ºC, usando un alcóxido metálico tal como terc-butóxido potásico o similares, hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, amida sódica o similares, como la base, en *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida o una mezcla de disolventes seleccionados de los mismos. El tiempo de reacción es, normalmente, de 1 a 12 horas, variable en base al material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción. Opcionalmente, se puede usar una cantidad catalítica de yoduro sódico o de yoduro potásico en la presente N-alquilación.

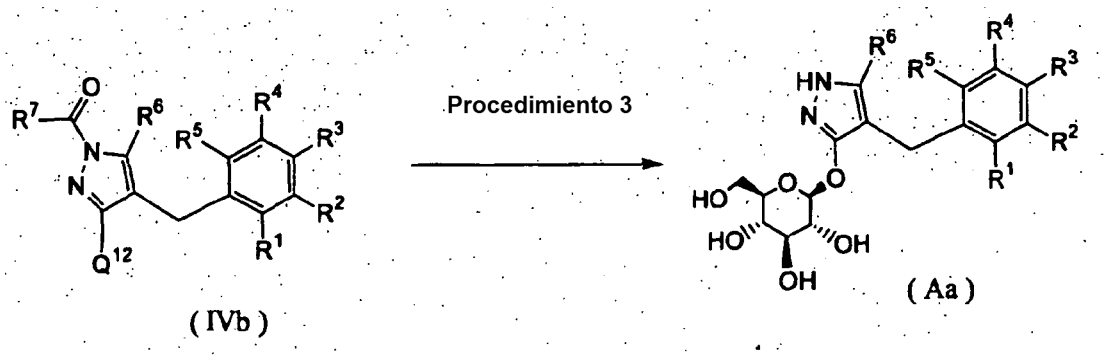
Procedimiento 2-5

(1) Entre el compuesto representado por la fórmula general (VII) anterior, en el caso en el que *PG^{11} sea un grupo bencilo, la desbencilación se puede realizar por el procedimiento habitual.* Por ejemplo, el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (Ab) anterior se puede preparar sometiendo el PG^{11} a eliminación mediante reducción catalítica en un disolvente de alcohol, tal como metanol, etanol o similares, acetatos, tetrahidrofurano o una mezcla de disolventes seleccionados a partir de los mismos, en presencia de catalizadores metálicos, tales como paladio sobre carbono, en atmósfera de hidrógeno, normalmente a de 25 a 60 ºC. Normalmente, el tiempo de reacción es de 2 a 24 horas, variable en base al material de partida usado, el disolvente, el catalizador y la temperatura de reacción.
(2) Entre el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (VII) anterior, en el caso en el que *PG^{11} sea un grupo benzoílo o un grupo pivaloílo,* el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (Ab) anterior se puede preparar sometiendo el PG^{11} a eliminación mediante hidrólisis en condiciones básicas o mediante solvolisis en un disolvente de alcohol usando un alcóxido metálico, normalmente a de 20 a 60 ºC. Habitualmente, el tiempo de reacción es de 2 a 24 horas, variable en base a un material de partida usado, al disolvente, las condiciones de reacción y los tipos de grupo protector.

Entre el compuesto (IV) obtenido en el esquema 1 anterior, el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (Aa) anterior se puede preparar mediante el procedimiento en el esquema 3 siguiente con un compuesto representado por la fórmula (IVb) siguiente en el que PG^{11} en Q^1 es un grupo acetilo.

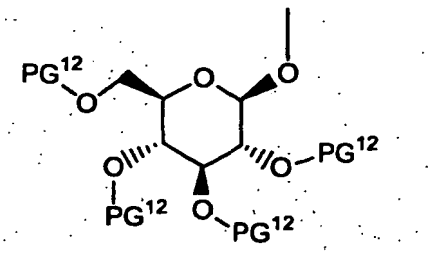
[Quim. 21]

Esquema 3



En la fórmula, Q^{12} es la fórmula general:

[Quim. 22]



En la que PG^{12} es un grupo acetilo, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Procedimiento 3

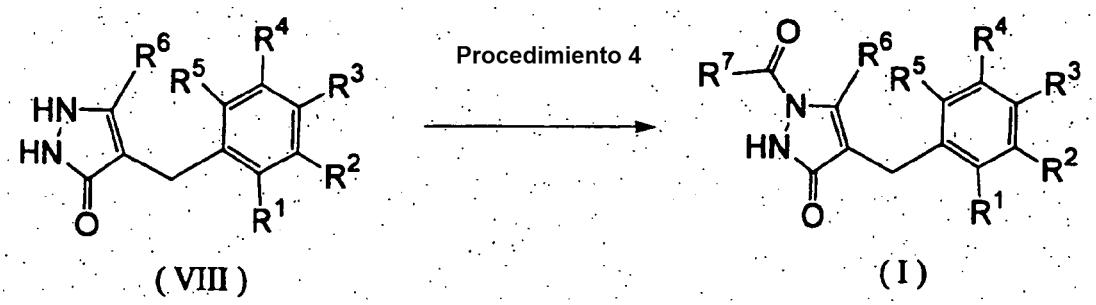
El derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (Aa) anterior se puede preparar sometiendo al compuesto (IVb) a eliminación del grupo R^7 CO- en un anillo pirazol y el grupo PG^{12} en un grupo de alcohol de azúcar al mismo tiempo, en presencia de una base tal como un alcóxido metálico, tal como metóxido sódico o similares, carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o similares, en un disolvente de alcohol, tal como metanol, etanol o similares, acetonitrilo, un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, agua o una mezcla de disolventes seleccionados de los mismos a de 20 a 80 ºC. En cuanto a las cantidades de la base usada, es preferible usar de 0,2 a 7 cantidades contra el compuesto representado por la fórmula general (IVb) anterior. El tiempo de reacción es, normalmente, de 2 a 12 horas, variable en base al material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción.

El derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (Aa) o (Ab) obtenido en el esquema 2 o 3 se puede obtener con el compuesto representado por la fórmula general (A) anterior, que tiene un grupo formador de profármaco en R^{10} o P, formando un profármaco en el procedimiento descrito en la referencia de patente 1 anterior o los procedimientos similares.

El derivado 1-acil-4-bencilpirazol representado por la fórmula general (I) anterior usado como material de partida en el esquema 1 mencionado anteriormente se puede preparar en el procedimiento descrito en el esquema 4 siguiente, usando, por ejemplo, un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general (VIII) siguiente, que se puede preparar en el procedimiento descrito en las referencias de patente 1 a 6 anteriores o procedimientos similares.

[Quim. 23]

Esquema 4

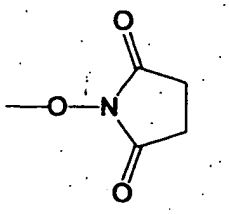


En la fórmula, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Procedimiento 4

Dejando que un derivado de bencilpirazol (VIII) reaccione con $(R^7CO)_2O$, $R^7COO\text{-}COR^{77}$ en el que R^{77} es un grupo alquilo $C_{1\text{-}6}$ o un derivado funcional reactivo representado por la fórmula general R^7COX^3, en la que X^3 es un átomo de halógeno, un grupo aciloxi $C_{2\text{-}7}$, un grupo arilcaboniloxii, un grupo alquilsulfoniloxi, un grupo representado por una fórmula

[Quim. 24]



o un grupo arilsulfoniloxi que puede tener sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo nitro y un grupo alquilo $C_{1\text{-}6}$, en un disolvente o sin él, normalmente a 0-100 ºC, se puede preparar el derivado de 1-acil-4-bencilpirazol representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención. Como disolvente usado en la reacción se puede ilustrar, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o una mezcla de disolventes seleccionados de los mismos. En cuanto a las cantidades usadas del anhídrido ácido o el derivado funcional del reactivo usado en la presente reacción, es preferible usar de 1 a 3 cantidades contra el compuesto (VIII). El tiempo de reacción es, normalmente, de 1 a 12 horas, variable en base al material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción. La presente reacción se puede llevar a cabo sin una base o un ácido. En el caso de que R^6 no sea un grupo voluminoso, tal como grupo metilo, grupo etilo y similares, es más preferible llevarlo a cabo en presencia de una base o un ácido. Como base, se puede ilustrar de 1 a 2 cantidades de piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicilo[5,4,0]-7-undeceno, hidrógenocarbonato potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato de cesio o similares, como ácido se puede ilustrar de 0,1 a 1,5 cantidades de ácido acético o ácido p-tósico. Por otro lado, en el caso en el que R^6 sea un grupo voluminoso, tal como un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo o similares, es más preferible llevarlo a cabo en condiciones ácidas, como un ácido se puede ilustrar de 0,1 a 1,5 cantidades de ácido acético o ácido p-tósico.

Estos derivados de glucopiranosiloxipirazol (A) se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente del modo habitual. Ejemplos de estas sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fosfórico y similares, se pueden ilustrar sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tosilsulfónico y similares, sales con aminas orgánicas tales como 2-aminoetanol, piperidina, morfolina, pirrolidona y similares, sales inorgánicas tales como sal de sodio, sal de potásico, sal de calcio, sal de magnesio y similares.

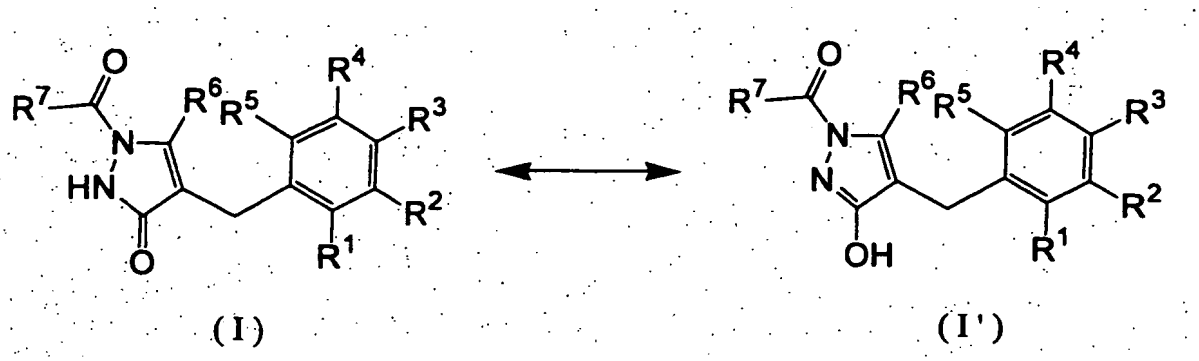
El compuesto representado por la fórmula general (III) anterior usada en la glicosilación como se describe en el esquema 1 anterior está disponible comercialmente o se puede preparar, respectivamente, en el procedimiento descrito en "Journal of Chemical Society, pp.636 to 649 (1959)" o el procedimiento similar cuando PG^1 es un grupo acetilo, un grupo benzoílo o un grupo pivaloílo, y X^1 es un átomo de cloro, en el procedimiento descrito en

"Tetrahedron Letters, vo1.30, pp3081-3084 (1989)" o el procedimiento similar cuando PG^1 es un grupo bencilo, o en el procedimiento descrito en “Liebigs Annalen der chemie, vol. 1, pág. A1 a 48 (1982)" cuando PG^1 es un grupo pivaloílo y X^1 es un átomo de bromo. El otro compuesto (III) se puede preparar en el procedimiento similar como se ha descrito anteriormente.

Entre los derivados de 1-acilo-4-bencilpirazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, puede haber algunos tautómeros (I’) descritos en el esquema 5 del siguiente modo. Los estados cambian por la diferencia de las condiciones de reacción. Los derivados de 1-acil-4-bencilpirazol (I) de la presente invención también incluyen sus tautómeros (I’).

[Quim. 25]

Esquema 5



En la fórmula, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Efecto de la invención

De acuerdo con un procedimiento para la preparación de la presente invención, por ejemplo el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (A) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es útil como agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, tal como diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad o similares se puede preparar fácilmente y de un modo eficaz. Es más, aunque la selectividad α/β en la glicosilación sea muy excelente, es un procedimiento estereoselectivo y el derivado glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (A) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar de un modo eficaz y efectivo.

Mejor modo de practicar la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente con mayor detalla mediante los Ejemplos siguientes, no obstante, la invención no está limitada a los mismos.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

1-Acetil-4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

5-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (1,50 g) se disolvió en tetrahidrofurano (6,0 g) a temperatura ambiente. A la solución se añadieron anhídrido acético (0,708 g) y ácido acético (0,0208 g) de forma sucesiva. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (el producto se eluyó con diclorometano primero y, después, con n-hexano/acetato de etilo= 4/1), para dar 1-acetil-4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (1,38 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)
1,13 - 1,19 (6H, m), 2,63 - 2,66 (3H, m), 2,75 - 2,80 (0,4H, m), 2,99 - 3,04 (0,6H, m), 3,63 - 3,69 (2H, m) , 7,13 - 7,30 (5H, m), 8,26 (0,4H, s-a)

Ejemplo de referencia 2

1-Acetil-4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

1-Acetil-4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona se preparó de un modo similar al descrito en el (Ejemplo de referencia 1) usando 4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-

ona.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,1 - 1,2 (6H, m), 2,30 (1,2H, s), 2,32 (1,8H, s), 2,64 (1,2H, s), 2,65 - 2,8 (2,2H, m), 2,85 - 2,95 (0,6H, m), 3,53 (1,2H, s), 3,56 (0,8H, s), 5,02 (2H, s), 6,65 - 6,75 (1H, m), 6,75 - 6,85 (1H, m), 6,92 (0,4H, d, J=8,3 Hz), 6,98 (0,6H, d, J=8,3 Hz), 7,25 - 7,45 (5H, m), 8,12 (0,6H, s), 9,94 (0,4H, s)

Ejemplo de referencia 3

4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-1-propionil-3H-pirazol-3-ona

4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (2,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución se añadieron anhídrido propiónico (1,26 g) y ácido propiónico (0,012 g) de forma sucesiva. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: Diclorometano/acetato de etilo= 1/1) para dar 4-bencil1-dihidro-5-isopropil-1-propionil-3H-pirazol-3-ona (1,98 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,11 - 1,32 (9H, m), 2,70 - 2,80 (0,4H, m), 2,91 - 3,16 (2,6H, m), 3,63 - 3,72(2H, m) 7,14 - 7,28 (5H, m) 8,3 (0,4H,
s-a)

Ejemplo de referencia 4

1-Acetil-4-bencil-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona

4-bencil-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (1,00 g) se suspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. Además, a la suspensión se añadió carbonato potásico (0,441 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió, gota a gota, anhídrido acético (0,570 g) a temperatura ambiente.
La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche a 50 ºC durante 2 horas. Además, la solución mixta de ácido acético glacial (0,191 g) y agua (5,0 g) se añadió a la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente. Después de confirmar la precipitación de los cristales se añadió agua (25 g) a la mezcla en agitación. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida, para dar un sólido blanco de 1-acetil-4-bencil-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (0,92 g).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):

2,41 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,61 (2H, s), 7,14 - 7,18 (3H, m), 7,24 - 7,28 (2H, m), 11,0 (1H, a)

Ejemplo de referencia 5

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

1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (1,.00 g) se suspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. Además, a la suspensión se añadió carbonato potásico (0,319 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió, gota a gota, anhídrido acético (0,412 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche a 50 ºC durante 2 horas. Además, la solución mixta de ácido acético glacial (0,139 g) y agua (5,0 g) se añadió a la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente. Después de confirmar la precipitación de los cristales se añadió agua (25 g) a la mezcla. Los cristales obtenidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida, para dar un sólido blanco de 1-acetil-1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (0,90 g).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):

1,22 (6H, d, J=6,2 Hz), 2,40 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,52 (2H, s), 4,49 - 4,54 (1H, m), 6,78 - 6,81 (2H, m), 7,04 - 7,06 (2H, m), 11,0 (1H, a)

Ejemplo de referencia 6

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

4-[(3-Fluoro-4-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (1,00g) se suspendió en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. A la suspensión se añadió carbonato potásico (0,376 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió, gota a gota, anhídrido acético (0,486 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche a 50 ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente en agotación, la solución mixta de ácido acético glacial (0,164 g) y agua (5,0 g) se añadió a la mezcla. Después de confirmar la precipitación de los cristales se añadió agua (25 g) a la mezcla. Los cristales obtenidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua. Los cristales húmedos obtenidos se secaron a

presión reducida para dar un sólido amarillento-blanco de 1-acetil-4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (0,502 g).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):

2,16 (3H, s), 2,40(3H, s), 2,45 (3H, s), 3,58 (2H, s), 6,89 - 6,91 (2H, m), 7,14 - 7,17 (1H, m), 11,0 (1H, s-a)

Ejemplo de referencia 7

1-benciloxicarbonil-4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (2,00 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. A la solución se añadió N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (2,42 g). La mezcla se calentó gasta 50 ºC y después se agitó durante 16 horas. Tras la adición de agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción, se separó la capa acuosa y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/diclorometano= 1/3 a 1/1) para dar 1-benciloxicarbonil-4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (1,15 g).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm):

1,12 (6H, t, J=8,3 Hz), 1,80 - 2,10 (1H, m), 3,31 (2H, br-s), 3,39 - 3,70 (2H, m), 5,18 (0,4H, s-a), 5,37 (0,6H, s-a), 7,06 - 7,26 (5H, m), 7,36 - 7,49 (5H, m), 11,1 (0,6H, br-s), 12,3 (0,4H, s-a)

Ejemplo de referencia 8

4-bencil-1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

Se disolvió N-hidrosuccinimida (1,06 g) en tetrahidrofurano (10 g) a temperatura ambiente. A la solución se añadieron trietilamina (0,936 g) y cloroformiato (1,00 g) de forma sucesiva. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió 4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (2,00 g) a la mezcla a la temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 13 horas, la mezcla de reacción se agitó a 50 º durante 6 horas. Los materiales insolubles se eliminaron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo= 4/1) para dar 4-bencil-1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) (ppm):

1,16,1,20 (6H, m), 1,39,1,49 (3H, m), 2,81,2,94 (1H, m), 3,71,3,72 (2H, m), 4,37,4,41 (0,9H, m), 4,52,4,57 (1,1H, m), 7,15-7,30 (5H, m), 9,38 (1H, s-a)

Ejemplo de referencia 9

4-bencil-1,2-dihidro-1-formil-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (1,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución se añadió, de forma sucesiva, un anhídrido mixto de ácido fórmico y ácido acético (0,489 g) y ácido acético (0,0140 g). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: n-hexano:acetato de etilo= 4: 1), para dar 4-bencil-1,2-dihidro-1-formil-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (1,07 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,19 (6H, d, J=7,5 Hz), 3,00 - 3,06 (1H, m), 3,63 (2H, s), 7,14 - 7,30 (5H, m), 9,04 (1H, s)

Ejemplo 1

1-Acetil-4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 1-acetil-1-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (1,26 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadió carbonato potásico (1,01 g) y 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosilbromuro (2,96 g) en agitación a temperatura ambiente. Además, la mezcla se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 3 horas. Después de finalizar la reacción, el material insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo= 10/1) para dar 1-acetil-4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (2,68 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,03 - 1,05 (6H, m), 1,06 (9H, s), 1,12 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,19 (9H, s), 2,52 - 2,59 (4H, m), 3,65 - 3,76 (3H, m), 3,91 - 3,95 (1H, m), 4,09 - 4,12 (1H, m), 5,12 (1H, t, J=1 0 Hz), 5,27 - 5,30 (1H, m), 5,40 (1H, t, J=9,5 Hz), 5,46 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,15 - 7,24 (5H, m)

Ejemplo 2

1-Acetil-4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H- pirazol

1-Acetil-4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol se preparó de un modo similar al descrito en el (Ejemplo 1) usando 1-acetil-4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm)

1,02 (3H, d, J=6,9 Hz), 1,05 - 1,15 (30H, m), 1,18 (9H, s), 2,29 (3H, s), 2,5 - 2,65 (4H, m), 3,5 - 3,65 (3H, m), 3, 87 (1H, dd, J=12, 3 Hz, 5,8 Hz), 4,03 (1H, dd, J=12,3 Hz, 1,5 Hz), 4,95 - 5,1 (3H, m), 5,2 - 5,3 (1H, m), 5,3 - 5,4 (2H, m), 6,64 (1H, dd, J=8,5 Hz, 2,4 Hz), 6,8 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,85 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,25 - 7,4 (3H, m), 7,4 - 7,45 (2H, m)

Ejemplo 3

4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 1-acetil-4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (2,68 g) en metanol (27 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,596 g) en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción se añadió agua a la mezcla de reacción con el fin de precipitar los cristales. Los cristales se recogieron mediante filtración y los cristales obtenidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida, para dar 4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (2,45 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,06 (9H, s), 1,10 - 1,17 (33H, m), 2,82 - 2,90 (1H, m), 3,65 (2H, s), 3,84 - 3,87 (1H, m), 4,10 - 4,21 (2H, m), 5,23 (1H, t, J=9,5 Hz), 5,26 - 5,30 (1H, m), 5,38 (1H, t, J=9,5 Hz), 5,69 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,11 - 7,21 (5H, m) , 8,74 (1H, s-a)

Ejemplo 4

4-[(4-Benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopIranosiloxi)-1H-pirazol

4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol se preparó de un modo similar al descrito en el (Ejemplo 3) usando 1-acetil-4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)1H-pirazol.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,04 (9H, s), 1,05 - 1,2 (33H, m), 2,27 (3H, s), 2,7 - 2,85 (1H, m), 3,45 - 3,6 (2H, m), 3,8 - 3,9 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J=12,6 Hz, 4,8 Hz) , 4,17 (1H, dd, J=12,6 Hz, 1,8 Hz), 5,0 (2H, s), 5,15 - 5,3 (2H, m), 5,37 (1H, t, J=9,5 Hz), 5,65 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,64 (1H, dd, J=8,4 Hz 2,8 Hz), 6,77 (1H, d, J=2,8 Hz), 6,83 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,25 - 7,45 (5H, m)

Ejemplo 5

4-bencil-5-isopropil-1-propionil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 4-bencil-1,2-dihidro-5-isopropil-1-propionil-3H-pirazol-3-ona (1,25g) en acetonitrilo (25 ml) se añadió carbonato potásico (0,951 g) y 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosilbromuro (2,79 g) en agitación a temperatura ambiente. Además, la mezcla se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1) para dar 4-bencil-5-isopropil-1-propionil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (3,00 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,02 - 1,04 (6H, m), 1,05 (9H, s), 1,12 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,20 (9H, s), 1,20 - 1,21 (3H, m), 2,51 - 2,59 (1H, m) 2,95 - 3,12 (2H, m) 3,65 - 3,76 (3H, m), 3,92 - 3,95 (1H, m), 4,08 - 4,11 (1H, m), 5,13 (1H, t, J=9,5 Hz), 5,27 - 5,31 (1H, m), 5,42 (1H, t, J=9,5 Hz), 5,50 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,15 - 7,33 (5H, m)

Ejemplo 6

4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 4-bencil-5-isopropil-1-propionil-3-(2',3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (3,00 g) en metanol (30 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,654 g) en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción se añadió agua a la mezcla con el fin de precipitar los cristales. Los cristales se recogieron mediante filtración. Los cristales obtenidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida, para dar 4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (2,67 g).

Ejemplo 7

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

A una solución de 1-acetil-4-bencil-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (0,75 g) en acetonitrilo (5 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se añadió carbonato potásico (0,675 g) en agitación a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a 50 ºC durante 1 hora, a la mezcla se añadió 1-bromo-2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosil bromuro (2,27 g). La mezcla se agitó a 50 º C durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/10 a 1/5) para dar 1-acetil-4-bencil-5-metil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (1,88 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,00 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,16 (9H, s), 1,18 (9H, s), 2,47 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,89 - 3,92 (1H, m), 4,12 - 4,19 (2H, m), 5,23 (1H, t, J=9,6 Hz), 5,29 - 5,32 (1H, m), 5,43 (1H, t, J=9,5 Hz), 5,84 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,13 - 7,22 (3H, m), 7,22 - 7,26 (2H, m)

Ejemplo 8

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

A una suspensión de 1-acetil-1,2-dihidro-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (1,00 g) en acetonitrilo (5 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se añadió carbonato potásico (0,719 g) en agitación a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a 50 ºC durante 1 hora, a la mezcla se añadió 2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosil bromuro (2,35 g). La mezcla se agitó a 50 º C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió 2-propanol al residuo y la mezcla se reconcentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en el disolvente mixto de agua y metanol, los cristales obtenidos se secaron a presión reducida, para dar 1-acetil-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (2,19 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,01 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,16 (9H, s), 1,18 (9H, s), 1,28 - 1,30 (6H, m), 2,47 (3H, s) 2,54 (3H, s), 3,53 (2H, s), 3,89 - 3,92 (1H, m), 4,12 - 4,20 (2H, m), 4,46 - 4,49 (1H, m), 5,23 (1H, t, J=9,7 Hz), 5,29 - 5,32 (1H, m), 5,43 (1H, t, J=9,4 Hz), 5,84 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,75 - 6,77 (2H, m), 7,01 - 7,03 (2H, m)

Ejemplo 9

1-Acetil-4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-5-metil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una suspensión de 1-acetil-4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona (0,32 g) en acetonitrilo (5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se añadió carbonato potásico (0,253 g) en agitación a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a 50 ºC durante 1 hora, a la mezcla se añadió 2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosil bromuro (0,849 g). La mezcla se agitó a 50 º C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/10 a 1/5) para dar 1-acetil-4-[(3-fluoro-4metilfenil)metil]-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,884 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,00 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,16 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,20(3H, s), 2,46(3H, s), 2,55 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,88 - 3,91 (1H, m), 4,11 - 4,19 (2H, m), 5,22 (1H, t, J=9,6 Hz), 5,27 - 5,30 (1H, m), 5,43 (1H, t, J=9,5 Hz), 5,83 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,74 (1H, d, J=11 Hz), 6,82 (1H, t, J=1,6 Hz), 7,03 (1H, t, J=7,9 Hz)

Ejemplo 10

4-bencil-5-metil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopIranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 1-acetil-4-bencil-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (1,00 g) en metanol (10 ml) se añadió bicarbonato potásico (0,058 g) en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la precipitación de los cristales mediante la adición de una solución de ácido acético glacial (0,034 g) en agua (20 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de agitar la suspensión en refrigeración con hielo durante 1 hora, los cristales se recogieron mediante filtración. Los cristales obtenidos se lavaron con una solución mixta de 2-propanol y n-heptano y se secaron a presión reducida, para dar 4-bencil-5-metil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,90 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1, 05 (9H, s), 1,12 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,18 (9H, s), 2,06(3H, s), 3,62 (2H, s), 3,84 - 3,88 (1H, m), 4,10 - 4,21 (2H, m), 5,22 - 5,31 (2H, m), 5,38 (1H, t, J=9,3 Hz), 5,67 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,11 - 7,15 (3H, m), 7,21 - 7,23 (2H, m)

Ejemplo 11

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

A una suspensión de 1-acetil-4-[(4-isopropoxifenil)metil]-5-metil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1 H-pirazol (1,00 g) en metanol (10 ml) se añadió bicarbonato potásico (0,038 g) en agitación a temperatura ambiente. La suspensión se convirtió en una solución calentando hasta reflujo y la mezcla se agitó durante 2 horas más. Después de confirmar la finalización de la reacción se añadió una solución de ácido acético glacial (0,022 g) en agua (10 ml) a la mezcla a 60 ºC con el fin de precipitar los cristales. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó en refrigeración con hielo durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración y los cristales obtenidos se lavaron con una solución mixta de 2-propanol y n-heptano y se secaron a presión reducida, para dar 4-[(4-isopropoxifenil)metil]5-metil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,890 g).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ (ppm):

1,05 (9H, s), 1,12 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,18 (9H, s), 1,28 - 1,30 (6H, m), 2,06 (3H, s), 3,54 (2H, s), 3,83 - 3,87 (1H, m), 4,11 - 4,20 (2H, m), 4,44 - 4,49 (1H, m), 5,22 - 5,31 (2H, m), 5,38 (1H, t, J=9,4 Hz), 5,67 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,73 - 6,76 (2H, m), 7,02 - 7,04 (2H, m), 8,69 (1H, s - a)

Ejemplo 12

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

A una solución de 1-acetil-4-[(3-fluoro-4-metilfenol)-metil]-5-metil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1 H-pirazol (0,75 g) en metanol (5 ml) se añadió bicarbonato potásico (0,030 g) en agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 º C durante 3 horas. A la mezcla se añadió ácido acético glacial (0,022 g) a 60 ºC y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/5) para dar 4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-5-metil3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,610 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,05 (9H, s), 1,12 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,18 (9H, s), 2,07(3H, s), 2,20(3H, s), 3,57 (2H, s), 3,85 - 3,88 (1H, m), 4,12 - 4,20 (2H, m), 5,23 - 5,30 (2H, m), 5,38 (1H, t, J=9,4 Hz), 5,60 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,74 - 6,77 (1H, m), 6,81 - 6,83 (1H, m), 7,02 (1H, t, J=7,9 Hz)

Ejemplo 13

1-Benciloxicarbonil-4-bencil-5-isopropil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosil)-1H-pirazol

A una solución de 1-benciloxicarbonil-4-bencil-5-isopropil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (0,16 g) en acetonitrilo (5 ml) se añadió de forma sucesiva carbonato potásico (0,0757 g) y 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosilbromuro (0,278g) en agitación a temperatura ambiente. Además, la mezcla se agitó a 50 º C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/6) para dar 1-benciloxicarbonil-4-bencil-5-isopropil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,228 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,05 - 1,20 (42H, m), 2,55 - 2,70 (1H, m), 3,40 - 3,50 (1H, m), 3,70 (1H, d, J=16,7 Hz), 3,74 (1H, d, J=16,7 Hz), 3,87 (1H, dd, J=12,3, 6,1 Hz), 3,97 (1H, dd, J=12,3, 1,7 Hz), 4,85 - 4,95 (1H, m), 5,11 - 5,17 (2H, m), 5,22 - 5,25 (1H, m), 5,41 (1H, d, J=12,1 Hz), 5,45 (1H, d, J=12,1 Hz), 7,05 - 7,15 (2H, m), 7,15 - 7,30 (3H, m) 7,35 - 7,55 (5H, m)

Ejemplo 14

4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 1-benciloxicarbonil-4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,228 g) en metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % 5' % húmedo: 0,40g). Además, la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 13 horas. Los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar 4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,186 g).

Ejemplo 15

4-bencil-1-etoxicarbonil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 4-bencil-1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (0,100 g) en acetonitrilo (3 ml) se añadió de forma sucesiva carbonato potásico (0,0575 g) y 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosilbromuro (0,211 g) en agitación a temperatura ambiente. Además, la mezcla se agitó a 50 º C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/8 a 1/5 a 1/4) para dar 4-bencil-1-etoxicarbonil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,15 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,05 - 1,10 (15H, m), 1,12 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,18 (9H, s), 1,44 (1H, t, J=7,1 Hz), 2,62 - 2,68 (1H, m), 3,55 - 3,65 (1H, m), 3,75 (2H, s), 3,97 (1H, dd, J=12,4, 5,3 Hz), 4,05 (1H, dd, J=12,4, 1,8 Hz), 4,40 - 4,55 (1H, m), 5,11 - 5,15 (1H, m), 5,25 - 5,37 (3H, m), 7,12 - 7,26 (5H, m)

Ejemplo 16

4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 4-bencil-1-etoxicarbonil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,15 g) en metanol (3 ml) se añadió bicarbonato potásico (0,032 g) en agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Además, a la mezcla se añadió carbonato potásico (0,053 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua para precipitar el sólido. Los sólidos se recogieron mediante filtración. Los sólidos obtenidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida, para dar 4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (0,098 g).

Ejemplo 17

4-bencil-1-formil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 4-bencil-1,2-dihidro-1-formil-5-isopropil-1-propionil-3H-pirazol-3-ona (1,07g) en acetonitrilo (20 ml) se añadió carbonato potásico (0,905 g) y 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosilbromuro (2,65 g) en agitación a temperatura ambiente. Además, la mezcla se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar 4-bencil-1-formil-5-isopropil-3-(2, 3, 4, 6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (1,49 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,09 - 1,13 (33H, m), 1,16 (9H, s), 2,62 - 2,68 (1H, m), 3,59 (1H, br - s), 3,69 - 3,81 (2H, m) , 3,95 - 3,98 (1H, m), 4,05 - 4,07 (1H, m), 5,11 - 5,32 (4H, m), 7,09 - 7,13 (2H, m), 7,20 - 7,29 (3H, m), 9,03 (1H, s)

Ejemplo 18

4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

A una solución de 4-bencil-1-formil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (1,49 g) en metanol (15 ml) se añadió bicarbonato potásico (0,337 g) en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción se añadió agua a la mezcla con el fin de precipitar los cristales. Los cristales se recogieron mediante filtración y los cristales obtenidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida, para dar 4-bencil-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (1,40 g).

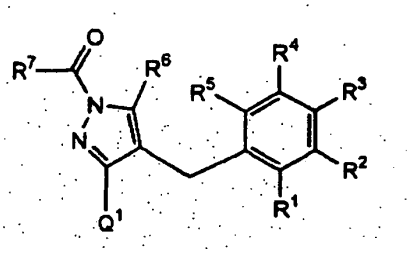
Aplicabilidad industrial

De acuerdo con un procedimiento para la preparación de la presente invención, derivado de glucopiranosiloxipirazol, por ejemplo el derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general (A) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que son útiles como agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, tal como diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad o similares se puede preparar fácilmente y de un modo eficaz, la presente invención es extraídamente útil como procedimiento para preparar los compuestos farmacéuticos representados por la fórmula general (A) anterior.

REIVINDICACIONES

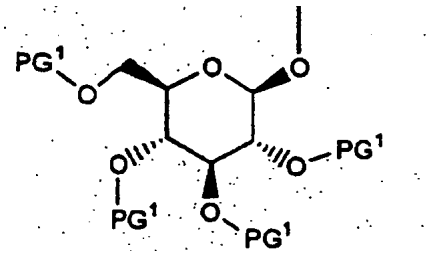
1. Un procedimiento para preparar un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:

[Quim. 4]



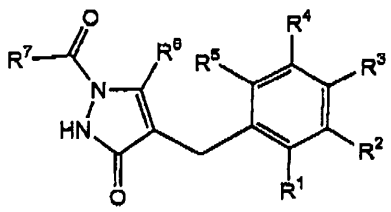
en la que Q^1 es un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 5]



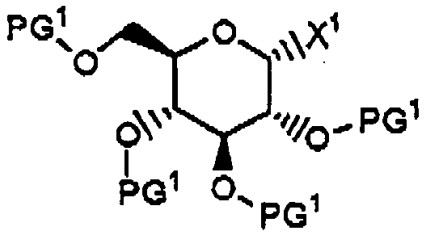
en la que PG^1 es un grupo cetilo, un grupo arilcabonilo, un grupo pivaloílo o un grupo arilmetilo; y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes, cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo cicloalquiloxi C_{3-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}(alcoxi C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alquiltio C_{1-6}, un grupo haloalcoxi C_{1-6}, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo arilo (alquilo C_{1-6}), un grupo aril(alcoxiC_{1-6}), un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo heterocicloalquilo C_{3-6}, un grupo heterocicloalquiloxi C_{3-6}, un grupo heterocicloalquilC_{3-6}(alquilo C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está monosustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está disustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, R^6 es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}, y R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo arilmetiloxi, que comprende dejar que un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general:

[Quim. 1]



en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente reaccione con un compuesto representado por la fórmula general:

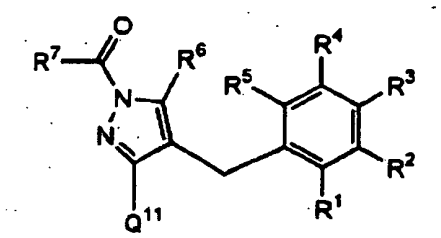
[Quim. 2]



en la que PG^1 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y X^1 es un átomo de bromo o un átomo de cloro.

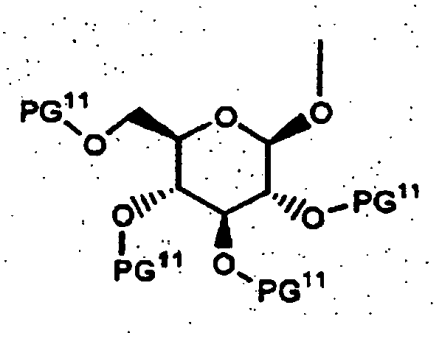
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:

[Quim. 8]



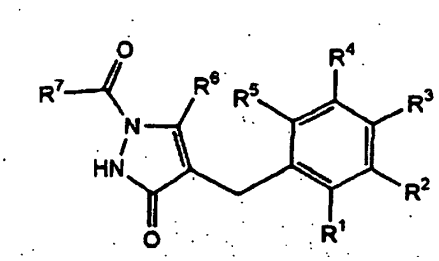
en la que Q^1 es un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 9]



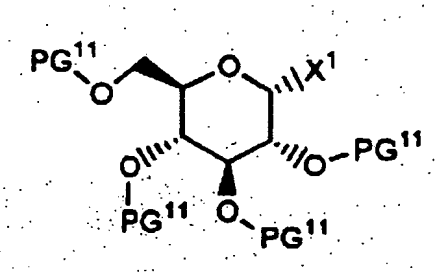
en la que PG^{11} es un grupo arilcabonilo, un grupo pivaloílo o un grupo arilmetilo; y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes, cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo cicloalquiloxi C_{3-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}(alcoxi C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alquiltio C_{1-6}, un grupo haloalcoxi C_{1-6}, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo arilo (alquilo C_{1-6}), un grupo aril(alcoxiC_{1-6}), un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo heterocicloalquilo C_{3-6}, un grupo heterocicloalquiloxi C_{3-6}, un grupo heterocicloalquilC_{3-6}(alquilo C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está monosustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está disustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, R^6 es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}, y R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo arilmetiloxi, que comprende dejar que un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general:

[Quim. 6]



en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente reaccione con un compuesto representado por la fórmula general:

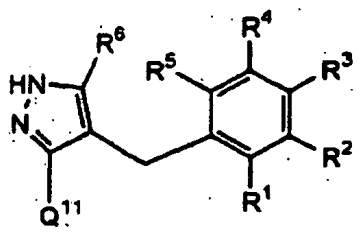
[Quim. 7]



en la que PG^{11} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y X^1 es un átomo de bromo o un átomo de cloro.

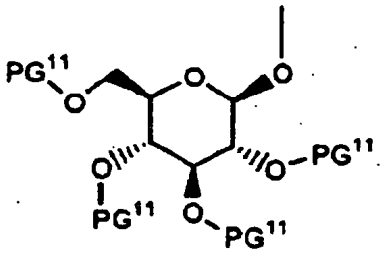
3. Un procedimiento para preparar un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:

[Quim. 14]



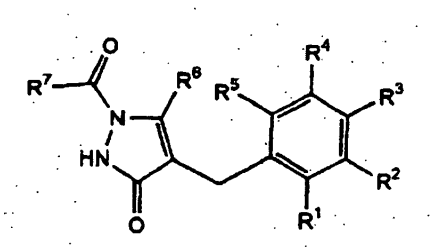
en la que Q^{11} es un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 13]



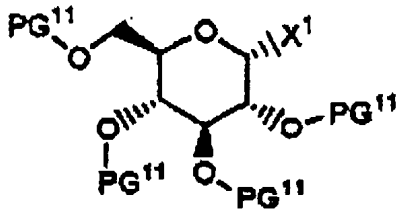
en la que PG^{11} es un grupo arilcabonilo, un grupo pivaloílo o un grupo arilmetilo; y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes, cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo cicloalquiloxi C_{3-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6}(alcoxi C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alquiltio C_{1-6}, un grupo haloalcoxi C_{1-6}, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo arilo (alquilo C_{1-6}), un grupo aril(alcoxiC_{1-6}), un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo heterocicloalquilo C_{3-6}, un grupo heterocicloalquiloxi C_{3-6}, un grupo heterocicloalquilC_{3-6}(alquilo C_{1-6}), un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está monosustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo amino que está disustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, y R^6 es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo haloalquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}, que comprende dejar que un derivado de bencilpirazol representado por la fórmula general:

[Quim. 10]



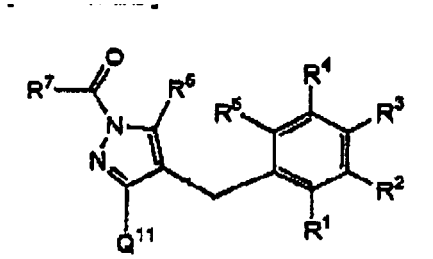
en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y R7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo arilmetiloxi reaccione con un compuesto representado por la fórmula general:

[Quim. 11]



en la que PG^{11} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y X^1 es un átomo de bromo o un átomo de cloro, para dar un derivado de glucopiranosiloxipirazol representado por la fórmula general:

[Quim. 12]



en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y dejar posteriormente R^7 CO- en un anillo pirazol en presencia de una base.