

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 881**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05715979 .0**
96 Fecha de presentación: **11.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1730131**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:
16.03.2004 DE 102004012676
18.08.2004 DE 102004040168
16.12.2004 DE 102004061145
09.02.2005 EP 05002628

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.10.2012

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

72 Inventor/es:
**HIMMELSBACH, Frank;
ECKHARDT, Matthias;
EICKELMANN, Peter;
BARSOUMIAN, Edward Leon y
THOMAS, Leo**

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

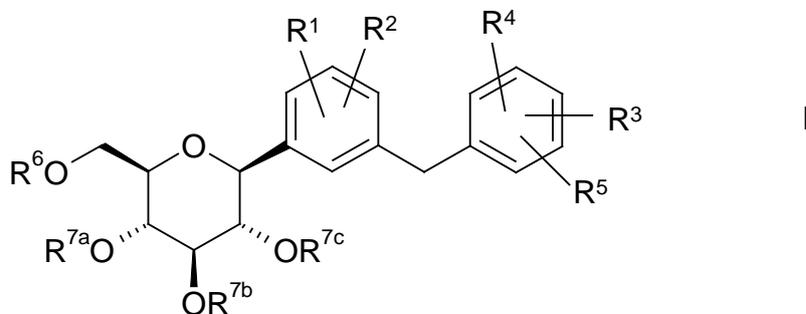
ES 2 387 881 T3

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 benceno sustituidos por glucopiranosilo, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimiento para su preparación.

5 Son objeto de la presente invención derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo, de la fórmula general I



10 en la que los restos R^1 a R^6 así como R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} son definidos en lo que sigue, incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales. Otro objeto de esta invención se refiere a medicamentos que contienen un compuesto conforme a la invención de la fórmula I, así como al uso de un compuesto conforme a la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades metabólicas. Además de esto, son objeto de esta invención procedimientos para preparar un medicamento así como un compuesto conforme a la

15 invención.

En la bibliografía especializada se proponen compuestos que poseen un efecto inhibitorio sobre el cotransportador de glucosa SGLT2, dependiente del sodio, con el fin de tratar enfermedades, en particular la diabetes.

20 De las publicaciones internacionales WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2004/080990, WO 2004/013118, WO 2004/052902, WO 2004/052903 y de la solicitud estadounidense US 2003/0114390, se conocen compuestos aromáticos sustituidos por glucopiranosilo, como también su preparación y su posible acción como inhibidores del SGLT2.

25 Misión de la invención

La presente invención tiene por misión, descubrir nuevos derivados del benceno sustituidos por piranosilo, en particular, aquellos que desarrollan actividad en cuanto a los cotransportadores de glucosa SGLT, dependientes del sodio, en particular, SGLT2. Otro objetivo de la presente invención consiste en descubrir derivados del benceno sustituidos por piranosilo, los cuales, ya sea *in vitro* y/o *in vivo*, posean un mayor efecto inhibitorio con respecto a los

30 cotransportadores de glucosa SGLT2, dependientes de sodio, y/o presenten cualidades farmacológicas o farmacocinéticas mejoradas, si se los compara con otros compuestos conocidos de estructura similar.

Es igualmente misión de la presente invención, proveer nuevos medicamentos que sean apropiados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas, en particular de la diabetes.

35

Es asimismo una misión de la presente invención proveer un procedimiento para la preparación de los compuestos conformes a la invención.

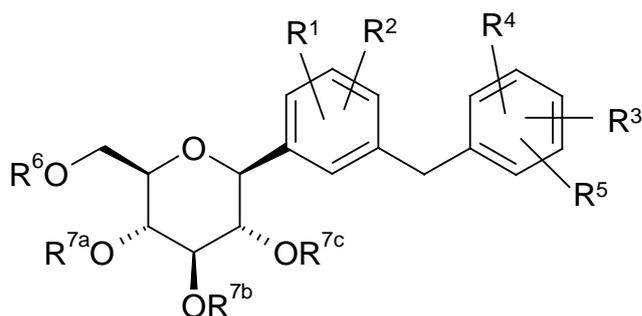
Otras misiones de la presente invención resultan para el especialista de manera inmediata, de lo que se ha expuesto y de lo que se expone en lo que sigue.

40

Objeto de la invención

Un primer objeto de la presente invención son derivados del benceno sustituidos por glucopiranosilo, de la fórmula general I

45



I

en la que

- 5 R^1 está seleccionado de entre los significados de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo- C_{1-4} , alquinilo- C_{2-6} , alcoxi- C_{1-4} , alquenil- C_{2-4} -alcoxi- C_{1-4} , alquilil- C_{2-4} -alcoxi- C_{1-4} , metilo sustituido por 1 a 3 átomos de flúor, etilo sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, metoxi sustituido por 1 a 3 átomos de flúor, etoxi sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, alquilo- C_{1-4} sustituido por un grupo hidroxil o alcoxi- C_{1-3} , alcoxi- C_{2-4} sustituido por un grupo hidroxil o alcoxi- C_{1-3} , alquenilo- C_{2-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , cicloalquil- C_{3-6} -alquilo- C_{1-3} , cicloalquiloxi- C_{3-7} , cicloalquil- C_{3-6} -alcoxi- C_{1-3} , cicloalqueniloxi- C_{5-7} , hidroxil, amino, nitro o ciano, en donde en los grupos cicloalquilo- C_{5-6} un grupo metileno puede estar reemplazado por O,
- 10 R^2 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxil, alquilo- C_{1-4} , alcoxi- C_{1-4} , ciano o nitro, pudiendo el grupo alquilo o alcoxi estar sustituido una o varias veces por flúor, y
- 15 R^3 está seleccionado de entre los significados tri-(alquil- C_{1-4})silil-alquilo- C_{1-6} , alquin- C_{2-6-1} -ilo, alquen- C_{2-6-1} -ilo, amino, alquil- C_{1-3} -amino, di-(alquil- C_{1-3})amino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-on-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-on-1-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-on-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil- C_{1-3})piperazin-1-ilo, nitro, cicloalquil- C_{3-7} -oxi, cicloalquenil- C_{5-7} -oxi, cicloalquil- C_{3-7} -sulfanilo, cicloalquil- C_{3-7} -sulfinilo, cicloalquil- C_{3-7} -sulfonilo, cicloalquenil- C_{5-7} -sulfanilo, cicloalquenil- C_{5-7} -sulfinilo y cicloalquenil- C_{5-7} -sulfonilo, pudiendo los antedichos grupos alquilil y alquenilo estar sustituidos una o varias veces por flúor o cloro, preferiblemente por flúor, y
- 20 pudiendo los antedichos grupos alquilil y alquenilo estar sustituidos una o dos veces por restos L1 iguales o diversos;
- 25 pudiendo los antedichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo estar sustituidos, independientemente el uno del otro, una o dos veces por sustituyentes elegidos de entre flúor y alquilo- C_{1-3} , y
- 30 pudiendo en los antedichos anillos de cicloalquilo y cicloalquenilo estar uno o dos grupos de metileno reemplazados, independientemente el uno del otro, por O, S, CO, SO, SO_2 o NR^N , preferiblemente O, CO, S, SO_2 o NR^N , de manera muy particularmente preferida por O o CO,
- 35 R^4, R^5 independientemente el uno del otro, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxi- C_{1-3} , metilo o metoxi sustituido por 1 a 3 átomos de flúor,
- 40 R^N H, alquilo- C_{1-4} , alquil- C_{1-4} -carbonilo o alquil- C_{1-4} -sulfonilo,
- 45 L1 independientemente el uno del otro, seleccionado de entre el grupo consistente en hidroxil, ciano-, nitro-, cicloalquilo- C_{3-7} , aril-, heteroaril-, alquil- C_{1-4} -carbonilo, arilcarbonil-, heteroarilcarbonil-, aminocarbonil-, alquil- C_{1-4} -aminocarbonil-, di-(alquil- C_{1-3})aminocarbonil-, pirrolidin-1-il-carbonil-, piperidin-1-il-carbonil-, morfolin-4-il-carbonilo, arilaminocarbonil-, heteroarilaminocarbonil-, alcoxi- C_{1-4} -carbonil-, aril-alcoxi- C_{1-3} -carbonil-, heteroaril-alcoxi- C_{1-3} -carbonil-, alquil- C_{1-4} -oxi-, ariloxi-, heteroariloxi-, alquil- C_{1-4} -sulfanil-, arilsulfanil-, heteroarilsulfanil-, alquil- C_{1-4} -sulfinil-, arilsulfinil-, heteroarilsulfinil-, alquil- C_{1-4} -sulfonil-, arilsulfonil- y heteroarilsulfonil-; y
- 50 L2 independientemente el uno del otro, seleccionado de entre el grupo consistente en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo- C_{1-3} , difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi- C_{1-3} , difluorometoxi, trifluorometoxi y ciano; y
- R^6 significa hidrógeno, (alquilo- C_{1-6})oxicarbonilo o alquil- C_{1-6} -carbonilo,
- R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} significan hidrógeno,

debiendo entenderse por los grupos arilo mencionados en la definición de los restos antedichos, grupos fenilo o naftilo, que pueden estar sustituidos, independientemente el uno del otro, una o dos veces por restos L2 iguales o diversos; y

5 debiendo entenderse por los grupos heteroarilo mencionados en la definición de los restos antedichos, un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tetrazolilo,

o bien entenderse un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en el que uno o dos grupos metino están reemplazados por átomos de nitrógeno,

10 o bien entenderse un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en el que uno a tres grupos metino están reemplazados por átomos de nitrógeno,

15 pudiendo los grupos heteroarilo mencionados en lo que antecede, estar sustituidos, independientemente el uno del otro, una o dos veces por restos L2 iguales o diversos;

en los que, en cuanto no se indique lo contrario, los grupos alquilo mencionados en lo que antecede, pueden ser de cadena recta o estar ramificados,

20 sus tautómeros, sus estéreoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Los compuestos conformes a la invención de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles presentan cualidades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibitorio sobre el cotransportador de glucosa SGLT, dependiente de sodio, en particular SGLT2. Asimismo, los compuestos conformes a la invención pueden presentar un efecto inhibitorio sobre el cotransportador de glucosa SGLT1, dependiente de sodio. En comparación con un posible efecto inhibitorio sobre SGLT1, los compuestos conformes a la invención inhiben preferentemente SGLT2 de manera selectiva.

30 También son objeto de la presente invención las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos conformes a la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Otro objeto de esta invención son medicamentos que contienen por lo menos un compuesto conforme a la invención o una sal fisiológicamente compatible conforme a la invención junto a eventualmente uno o más portadores inertes y/o diluyentes.

35 Otro objeto de esta invención es el uso de por lo menos un compuesto conforme a la invención o de una sal fisiológicamente compatible de ese compuesto para la preparación de un medicamento apropiado para el tratamiento de enfermedades del metabolismo, seleccionado del grupo consistenete en Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, complicaciones diabéticas, azidosis metabólica o cetosis, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastornos del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diversa génesis, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, adiposidad, hipertensión arterial, fallo cardiaco crónico, edema, hiperuricemia.

45 Otro objeto de esta invención es el uso de por lo menos un compuesto conforme a la invención o de una de sus sales fisiológicamente compatibles para preparar un medicamento destinado a inhibir el cotransportador de glucosa SGLT, dependiente de sodio, en particular SGLT2.

Otro objeto de esta invención es el uso de por lo menos un compuesto conforme a la invención o de una de sus sales fisiológicamente compatibles para preparar un medicamento destinado a impedir la degeneración de células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o reestablecer la funcionalidad de células beta pancreáticas.

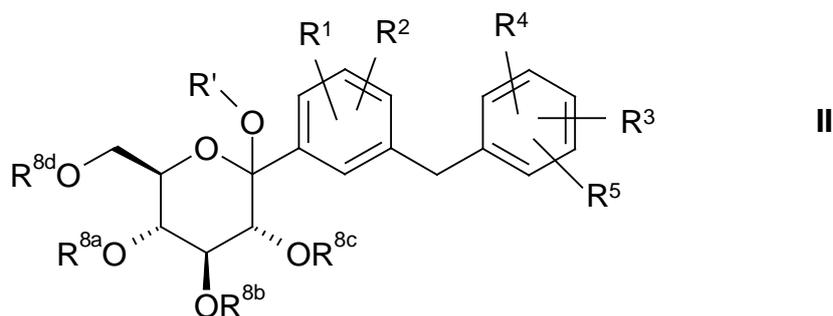
50 Otro objeto de esta invención es el uso de por lo menos un compuesto conforme a la invención o de una de sus sales fisiológicamente compatibles para preparar diuréticos y/o antihipertensores.

55 Asimismo es objeto de esta invención un procediimiento para la preparación de un medicamento, caracterizado porque un compuesto conforme a la invención o una de sus sales fisiológicamente compatibles es incorporado por vía no química en uno o más portadores y/o diluyentes inertes.

60 Objeto de la presente invención es también un procedimiento para la preparación de los compuestos conformes a la invención de la fórmula general I, caracterizado porque

a) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, definida como se lo hace en lo que antecede y en lo que sigue,

65 un compuesto de la fórmula general II



en la que

5 R' significa H, alquilo-C₁₋₄, (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxi-carbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, pudiendo los grupos alquilo o arilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos,

10 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} independientemente el uno del otro, se seleccionan entre el grupo de hidrógeno, (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxi-carbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, o un grupo bencilo o un grupo R^aR^bR^cSi o un grupo cetal o acetal, en particular un grupo alquilideno o arilalquilideno, cetal o acetal, pudiendo en cada caso dos restos vecinales R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} formar un grupo cetal o acetal cíclico o un puente 1,2-di(alcoxi-C₁₋₃)-1,2-di(alquil-C₁₋₃)-etileno, formando el mencionado puente de etileno juntamente con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono correspondientes del anillo de piranosa un anillo de dioxano sustituido, en particular un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxi-C₁₋₃)-1,4-dioxano, pudiendo los grupos alquilo, arilo y/o bencilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos o alcoxi-C₁₋₃ y los grupos bencilo estar sustituidos también por un grupo di-(alquil-C₁₋₃)amino; y

20 R^a, R^b, R^c independientemente el uno del otro, alquilo-C₁₋₄, arilo o aril-alquilo-C₁₋₃, pudiendo los grupos arilo o alquilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos;

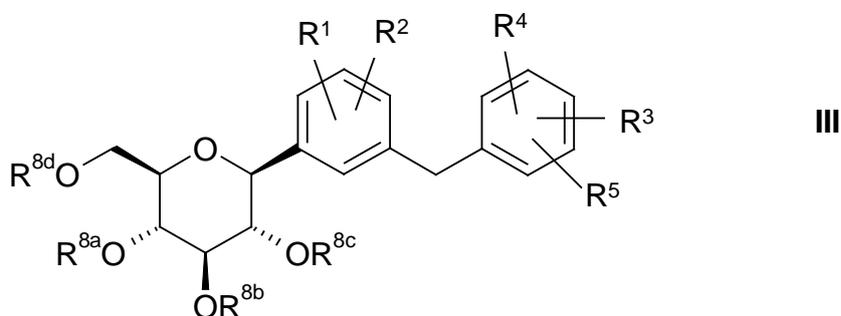
25 debiendo entenderse por los grupos arilo mencionados en la definición de los restos antedichos, grupos fenilo o naftilo, preferentemente grupos fenilo;

y en la que los restos R¹ a R⁵ están definidos como en lo que antecede y en lo que sigue;

30 es transformada mediante un agente reductor, en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted, siendo los eventualmente existentes grupos protectores separados simultánea o posteriormente; o bien

b) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R⁶ significa hidrógeno,

35 un compuesto de la fórmula general III



40 en la que R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} así como R¹ a R⁵ están definidos como en lo que antecede y en lo que sigue, pero por lo menos uno de los restos R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} no significa hidrógeno, es hidrolizado, y

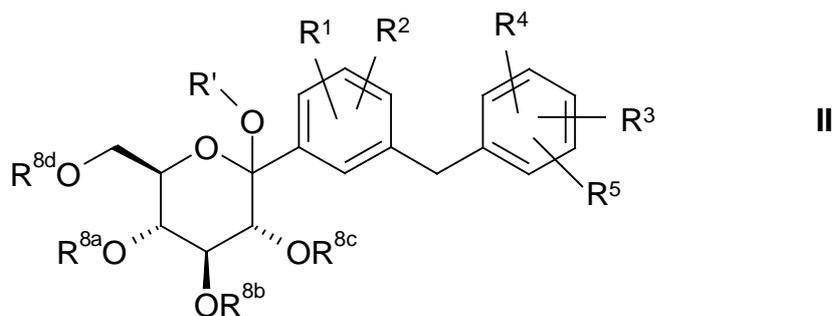
un compuesto así obtenido de la fórmula general I, en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, es transformado, si así se lo desea, mediante acilación, en un correspondiente compuesto de acilo de la fórmula general I, y/o

en caso necesario, un resto protector utilizado en una de las reacciones descritas en lo que antecede, vuelve a ser separado y/o

un compuesto así obtenido de la fórmula general I es dividido, si así se lo desea, en sus estereoisómeros y/o

un compuesto así obtenido de la fórmula general I es transformado, si así se lo desea, en sus sales, en particular en sus sales fisiológicamente compatibles para su aplicación farmacéutica.

Otro objeto de esta invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general II



en la que

R' significa H, alquilo-C₁₋₄, (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo y arilo-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, pudiendo los grupos alquilo o arilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos;

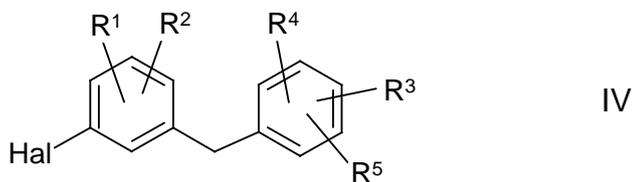
R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} independientemente el uno del otro, se seleccionan entre el grupo de hidrógeno, (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxi-carbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, o un grupo bencilo o un grupo R^aR^bR^cSi o un grupo cetal o acetal, pudiendo en cada caso dos restos vecinales R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} formar un grupo cíclico cetal o acetal o bien formar con dos átomos de oxígeno del anillo de piranosa un anillo 2,3-oxidioxano sustituido, en particular un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxi-C₁₋₃)-1,4-dioxano, y pudiendo los grupos alquilo, arilo y/o bencilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos o por alcoxi-C₁₋₃ y pudiendo los grupos bencilo estar sustituidos también por un grupo di-(alquil-C₁₋₃)amino; y

R^a, R^b, R^c significan, independientemente el uno del otro, alquilo-C₁₋₄, arilo o aril-alquilo-C₁₋₃, pudiendo los grupos alquilo o arilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos;

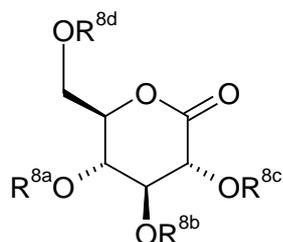
debiendo entenderse por los grupos arilo mencionados en la definición de los restos que se nombran en lo que antecede, grupos fenilo o naftilo, preferentemente fenilo;

y R¹ a R⁵, R⁶ poseen los significados indicados en lo que antecede y en lo que sigue,

en el que se adiciona un compuesto organometálico (V), obtenible por intercambio de halógeno y metal o por inserción de un metal en el enlace carbono-halógeno de un compuesto halógeno-bencilbenceno de la fórmula general IV



en la que Hal significa Cl, Br e I y R¹ a R⁵ están definidos tal como lo están en lo que antecede y en lo que sigue, y eventualmente mediante una subsiguiente transmetalización, a una gluconolactona de la fórmula general VI



VI

5 en la que R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} están definidos tal como se los define en lo que antecede y en lo que sigue,
y

seguidamente el aducto obtenido se hace reaccionar, preferentemente *in situ*, con agua o un alcohol R'-OH, en el
que R' significa alquilo-C₁₋₄ eventualmente sustituido, en presencia de un ácido, como por ejemplo el ácido
10 metanosulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido acético o el cloruro de amonio, y opcionalmente el
producto obtenido en la reacción con agua, en el que R' significa H, es transformado en una reacción subsiguiente
con un agente de acilación, como por ejemplo el correspondiente cloruro de ácido o anhídrido, en el producto de la
fórmula II, en la que R' significa (alquil-C₁₋₁₈)-carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo o aril-(alquil-C₁₋₃)-
carbonilo, que puede estar sustituido tal como se indica.

15 Los productos intermedios enunciados, en particular los de la fórmula IV y de la fórmula II, constituyen igualmente
objetos de esta invención.

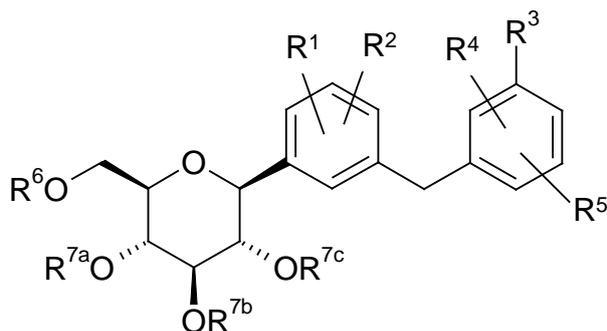
Descripción detallada de la invención

20 En cuanto no se indique algo distinto, los grupos, restos y sustituyentes, en particular R¹ a R⁵, L1, L2, R^N, R⁶, R^{7a},
R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} poseen los significados que se indican en lo que antecede y en lo que sigue.

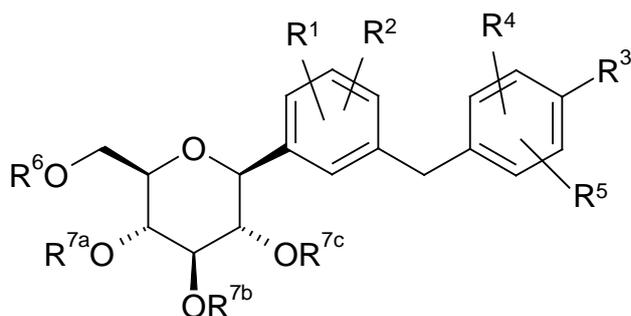
Si hay restos, sustituyentes o grupos que se dan varias veces en un compuesto, esos restos, sustituyentes o grupos
pueden presentar el mismo significado o significados diversos.

25 En lo que sigue se indican significados preferidos de grupos o sustituyentes individuales de los compuestos
conformes a la invención.

30 El resto R³ está preferentemente en posición meta o para con respecto al puente -CH₂-, de modo que son preferidos
compuestos conformes a las siguientes fórmulas I.1 y I.2, en particular de la fórmula I.2:



I.1



I.2

La denominación arilo que aparece en los grupos L1 significa preferentemente fenilo.

La denominación heteroarilo que aparece en los grupos L1 significa preferentemente piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo.

5 Con preferencia muy especial, el grupo R³ significa tri-(alquil-C₁₋₄)silil-alquilo-C₁₋₆, alquin-C₂₋₆-1-ilo, alquen-C₂₋₆-1-ilo, nitro, cicloalquil-C₃₋₇-oxi, cicloalquenil-C₅₋₇-oxi, cicloalquil-C₃₋₇-sulfanilo, cicloalquil-C₃₋₇-sulfinilo, cicloalquil-C₃₋₇-sulfonilo, cicloalquenil-C₅₋₇-sulfanilo, cicloalquenil-C₅₋₇-sulfinilo, cicloalquenil-C₅₋₇-sulfonilo,

10 pudiendo los grupos alquinilo y alquenilo mencionados en lo que antecede, estar sustituidos una o varias veces por flúor o cloro, preferiblemente flúor, y

pudiendo los grupos alquinilo y alquenilo mencionados en lo que antecede, estar sustituidos una o dos veces con restos L1 iguales o diversos;

15 pudiendo en los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo mencionados en lo que antecede, estar sustituidos, independientemente el uno o del otro, una o dos veces con sustituyentes elegidos de flúor y alquilo-C₁₋₃, y

20 pudiendo en los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo mencionados en lo que antecede estar uno o dos grupos metileno reemplazados, independientemente el uno del otro, por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^N, en particular O, CO, S, SO₂ o NR^N, de manera muy particularmente preferida O o CO.

25 Con preferencia muy especial, el grupo R³ significa tri-(alquil-C₁₋₄)silil-alquilo-C₁₋₆, alquin-C₂₋₆-1-ilo, alquen-C₂₋₆-1-ilo, cicloalquil-C₃₋₇-oxi, cicloalquenil-C₅₋₇-oxi, cicloalquil-C₃₋₇-sulfanilo, pudiendo los grupos alquinilo y alquenilo mencionados en lo que antecede, estar sustituidos una o varias veces por flúor o cloro, o una vez por cloro o el resto L1, y en donde en los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos grupos metileno reemplazados, independientemente el uno del otro, pueden estar reemplazados por O, CO, S, SO₂ o NR^N, en particular O o CO.

30 Ejemplos de significados muy especialmente preferidos del grupo R³ son: trimetilsililetilo, etinilo, 1-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, ter-butiletinilo, 2-hidroxi-1-propin-1-ilo, 2-metoxiprop-2-iletinilo, 3-hidroxi-1-propin-1-ilo, 3-metoxi-1-propin-1-ilo, etenilo, 1-propenilo, 1-butenilo, ter-butiletinilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuraniloxi, tetrahidrotiofeniloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiofeniloxi, tetrahidropiraniloxi, tetrahidropirraniloxi, 1,1-dioxotetrahidropirraniloxi, tetrahidrofuranoniloxi, piperidiniloxi, piperidinoniloxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidinon-3-iloxi, tetrahidrofuranil-sulfanilo, ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo, ciclopentilsulfanilo y ciclohexilsulfanilo, pudiendo el grupo -NH- en un anillo de piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo o pirrolidinono estar sustituido por R^N, en particular alquilo-C₁₋₃ o acetilo.

35 Significados muy especialmente preferidos son, en este caso trimetilsililetilo, etinilo, 2-hidroxi-1-propin-1-ilo, 2-metoxiprop-2-iletinilo, 3-hidroxi-1-propin-1-ilo, 3-metoxi-1-propin-1-ilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi y N-acetilpiperidin-4-iloxi. Ejemplos que hay que destacar en particular son etinilo, trimetilsililetilo, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi y tetrahidropiran-4-iloxi.

40 Si en los restos o grupos R¹ o R³ hay anillos de cicloalquilo o cicloalquenilo, en los cuales dos grupos metileno están reemplazados por O, S o NR^N o están reemplazados por S, NR^N, CO, SO o SO₂, esos grupos metileno preferentemente no están unidos de manera directa el uno con el otro. Pero si dos grupos metileno están reemplazados por O y CO o por NR^N y CO, éstos pueden estar unidos el uno con el otro de manera directa, de modo que se forme un grupo -O-CO- o, en su caso, -NR^N-CO.

45 Significados preferidos del resto L1 están seleccionados de entre el grupo consistente en hidroxil-, ciano-, cicloalquilo-C₃₋₆, alquil-C₁₋₄-carbonil-, aminocarbonil-, alquil-C₁₋₄-aminocarbonil-, di-(alquilo-C₁₋₃)aminocarbonil-, pirrolidin-1-il-carbonil-, piperidin-1-il-carbonil-, morfolin-4-il-carbonilo, alcoxi-C₁₋₄-carbonil-, alquil-C₁₋₄-oxi-, alquil-C₁₋₄-sulfanil-, alquil-C₁₋₄-sulfinil- y alquil-C₁₋₄-sulfonil-.

50 Significados especialmente preferidos del resto L1 están seleccionados de entre el grupo consistente en hidroxil-, alquil-C₁₋₄-oxi- y alquil-C₁₋₄-sulfanil-.

Si L1 significa hidroxil, el grupo hidroxil no está ligado directamente a un átomo de C en enlace doble o triple.

55 Significados del resto R¹ que son preferidos son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-C₁₋₄, alquinilo-C₂₋₆, alcoxi-C₁₋₄, alquenilo-C₂₋₄-alcoxi-C₁₋₄, alquinilo-C₂₋₄-alcoxi-C₁₋₄, metilo sustituido por 1 a 3 átomos de flúor, etilo sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, metoxi sustituido por 1 a 3 átomos de flúor, etoxi sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, alquilo-C₁₋₄ sustituido por un grupo hidroxil o alcoxi-C₁₋₃, alcoxi-C₂₋₄ sustituido por un grupo hidroxil o un grupo alcoxi-C₁₋₃, alquenilo-C₂₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₃, cicloalquil-C₃₋₇-oxi, cicloalquilo-C₃₋₆-alcoxi-C₁₋₃, cicloalquenil-C₅₋₇-oxi, hidroxil, amino, nitro o ciano, pudiendo en los grupos cicloalquilo-C₅₋₆ un grupo metileno estar reemplazado por O.

Son significados especialmente preferidos en este caso hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometil, etinil, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, en particular metilo y cloro.

5 En lo que sigue se indican los significados de otros restos y sustituyentes, que, según la fórmula general I, las fórmulas I.1 y I.2 como también de acuerdo con las formas de realización anteriormente descritas cabe considerar preferidas.

10 Son significados preferidos del resto R² hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, ciano, nitro y metilo sustituido por 1 a 3 átomos de flúor.

Significados particularmente preferidos del resto R² son hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxi, etoxi y metilo, en particular hidrógeno y metilo.

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

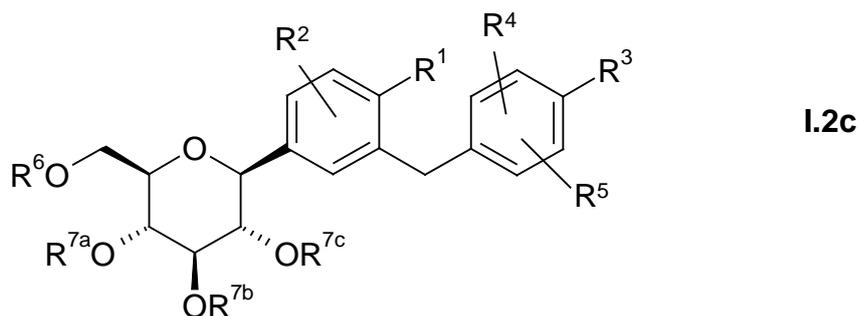
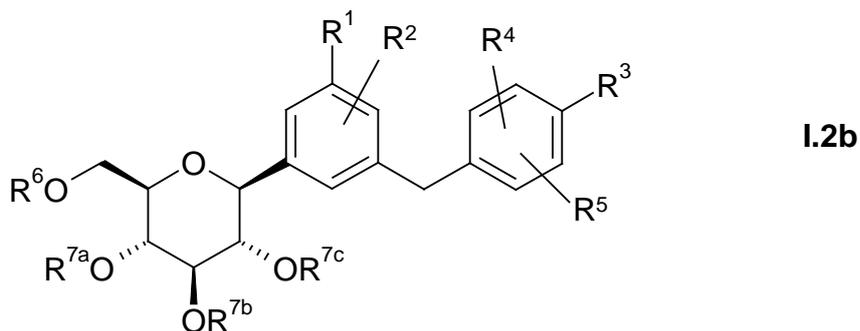
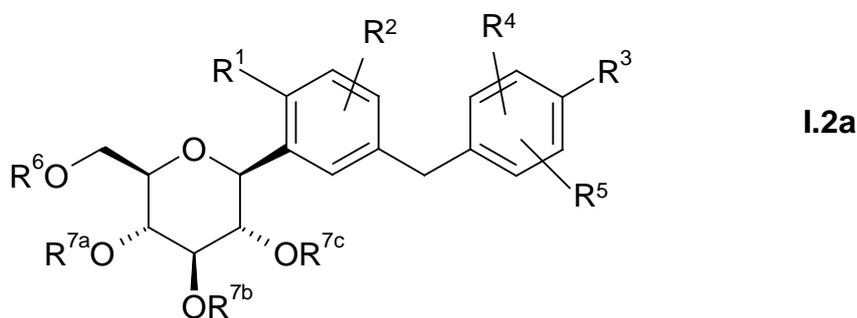
Significados preferidos del resto R⁵ son hidrógeno y flúor, en particular hidrógeno.

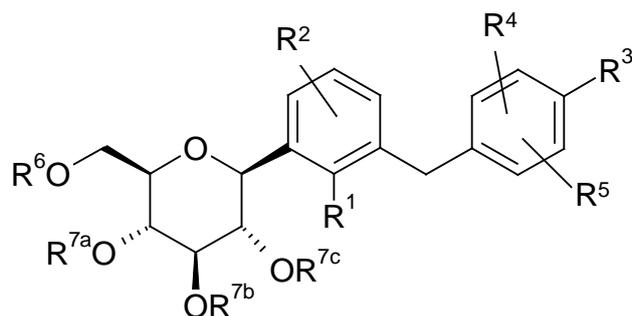
20 El resto R^N significa preferentemente H, metilo, etilo o acetilo.

El resto R⁶ significa, de acuerdo con la invención, preferentemente hidrógeno, metilcarbonilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, y preferidos de una manera muy especial hidrógeno o metoxycarbonilo.

25 Los compuestos de la fórmula I, en los cuales R⁶, R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} presentan un significado conforme a la invención, distinto de hidrógeno, por ejemplo alquil-C₁₋₈-carbonilo, se prestan de manera preferente como productos intermedios en la síntesis de compuestos de la fórmula I en los cuales R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} significan hidrógeno.

30 Son particularmente preferidos compuestos de la fórmula general I que son seleccionados de entre el grupo de las fórmulas I.2a a I.2d, en particular I.2c:





I.2d

presentando los restos R^1 a R^6 y R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} uno de los significados antedichos, en particular uno de los significados que se dan por preferidos; en los que en particular

5 R^1 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo- C_{1-4} , alquinilo- C_{2-6} , alcoxi- C_{1-4} , alquenil- C_{2-4} -alcoxi- C_{1-4} , alquinil- C_{2-4} -alcoxi- C_{1-4} , metilo sustituido por 1 a 3 átomos de flúor, etilo sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, metoxi sustituido por 1 a 3 átomos de flúor, etoxi sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, alquilo- C_{1-4} sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi- C_{1-3} , alcoxi- C_{2-4} sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo
10 alcoxi- C_{1-3} , alquenilo- C_{2-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , cicloalquil- C_{3-6} -alquilo- C_{1-3} , cicloalquil- C_{3-7} -oxi, cicloalquil- C_{3-6} -alcoxi- C_{1-3} , cicloalquenil- C_{5-7} -oxi, hidroxilo, amino, nitro o ciano, pudiendo en los grupos cicloalquilo- C_{5-6} estar un grupo metileno reemplazado por O; siendo particularmente preferidos hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi; y

15 R^2 significa hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxi, etoxi o metilo, en particular hidrógeno o metilo; y

R^3 está seleccionado de entre el grupo consistente en trimetilsililetilo, etinilo, 1-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, ter-
20 butiletinilo, 2-hidroxi-prop-2-il-etinilo, 2-metoxi-prop-2-il-etinilo, 3-hidroxi-1-propin-1-ilo, 3-metoxi-1-propin-1-ilo, etenilo, 1-propenilo, 1-butenilo, ter-butiletinilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuraniloxi, tetrahidrotiofeniloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiofeniloxi, tetrahidropiraniloxi, tetrahidrotiopiraniloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiopiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi, piperidiniloxi, piperidinoniloxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidinon-3-iloxi, tetrahidrofuranilo-sulfanilo, ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo, ciclopentilsulfanilo y ciclohexilsulfanilo, pudiendo el grupo -NH- en un anillo de piperidino, piperidinonilo, pirrolidino o pirrolidinonilo estar sustituido por R^N , en particular alquilo- C_{1-3} o acetilo; siendo
25 seleccionados con particular preferencia de entre trimetilsililetilo, etinilo, 2-hidroxi-prop-2-il-etinilo, 2-metoxi-prop-2-il-etinilo, 3-hidroxi-1-propin-1-ilo, 3-metoxi-1-propin-1-ilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi y N-acetilpiperidin-4-iloxi; y

30 R^4 significa hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R^5 significa hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

35 R^6 significa hidrógeno, (alquil- C_{1-6})oxicarbonilo o (alquil- C_{1-6})carbonilo, en particular hidrógeno, metilcarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, siendo preferido de una manera muy especial hidrógeno; y

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} significan hidrógeno;

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

Conforme a una variante de las formas de realización anteriormente expuestas, son preferidos también aquellos compuestos, en los cuales el grupo fenilo que porta al sustituyente R^3 presenta por lo menos otro sustituyente R^4 y/o R^5 , que no es hidrógeno. Según esa variante son particularmente preferidos aquellos compuestos que presentan un sustituyente R^4 cuyo significado es flúor.

45 El resto fenilo que porta al sustituyente R^3 está fluorado preferentemente, como máximo, de manera simple.

Los compuestos de la fórmula general I indicados en la parte experimental que sigue, así como sus derivados en los cuales R^6 presenta un significado conforme a la invención, distinto de hidrógeno, y R^6 significa, en particular, etoxicarbonilo o metoxicarbonilo, incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus mezclas, son preferidos de acuerdo con la invención.

50 Compuestos particularmente preferidos de la fórmula I general son seleccionados de entre el grupo :

- (1) 1-cloro-2-(4-ciclopentiloxibencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno
- (2) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (3) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (4) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidrofuran-2-on-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (5) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclobutiloxi-bencil)-benceno
- (6) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-benceno
- (7) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-bencil]-benceno
- (8) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno
- (10) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
- (11) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetilsilil-etil)-bencil]-benceno
- (12) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno
- (13) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno
- (14) 1-flúor-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno
- (15) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etinil-bencil)-benceno
- (16) 1-etinil-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno
- (17) 1-metoxi-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno

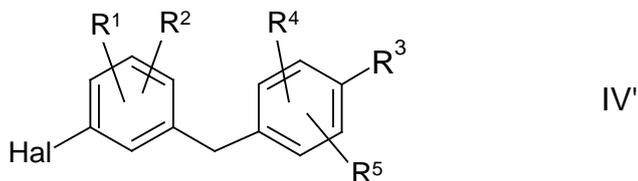
así como sus derivados, en los cuales R⁶ presenta un significado conforme a la invención, distinto de hidrógeno, y significa, en particular, etoxicarbonilo o metoxicarbonilo,

5 incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus mezclas.

En los procedimientos conformes a la invención, los restos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ presentan preferentemente las definiciones que en lo que antecede se daban como preferidas. Además, en este caso R' significa preferentemente H, alquilo-C₁₋₃ o bencilo, en particular H, etilo o metilo. Los restos R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} significan preferentemente, independientemente el uno del otro H, alquil-C₁₋₄-carbonilo o bencilo, en particular H, metilcarbonilo, etilcarbonilo o bencilo.

Como productos intermedios o sustancias de partida en la síntesis de los compuestos son objeto de esta invención también compuestos de la fórmula general IV, en particular de la fórmula general IV'

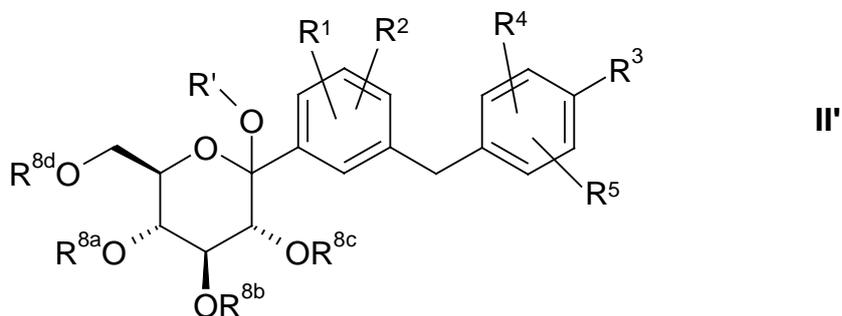
15



en la que Hal significa cloro, bromo o yodo y los restos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están definidos tal como se los define en lo que antecede. Con particular preferencia, los restos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ presentan, en este caso, las definiciones indicadas a continuación de las fórmulas I.2a a I.2d. Son preferidos de una manera muy especial los compuestos de la fórmula general IV', en la que Hal significa cloro, bromo o yodo y los restos R¹, R², R⁴ y R⁵ presentan las definiciones que se indican a continuación de las fórmulas I.2a a I.2d y el resto R³ significa etinilo o 1-alquin-C₃₋₆-1-ilo, pudiendo el grupo etinilo estar sustituido por el resto -SiR₃, significando los resto R, independientemente el uno del otro, alquilo-C₁₋₄, alcoxi-C₁₋₄ o arilo, y pudiendo el grupo 1-alquin-C₃₋₆-1-ilo estar sustituido por hidroxilo o alcoxi-C₁₋₃, en particular hidroxilo o metoxi.

25

Como productos intermedios o sustancias de partida en la síntesis de los compuestos conformes a la invención son también objeto de esta invención compuestos de la fórmula general II, en particular de la fórmula general II'



II'

5 en la que R¹, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están definidos tal como se los define en lo que antecede y en lo que sigue; en la que en particular R¹ significa H, alquilo-C₁₋₃ o bencilo, en particular H, etilo o metilo; y los restos R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} significan, independientemente el uno del otro, H, alquil-C₁₋₄-carbonilo o bencilo, en particular H, metilcarbonilo, etilcarbonilo o bencilo y los restos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están definidos tal como se los definió anteriormente. Con particular preferencia, los restos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ presentan, en este caso, las definiciones indicadas a continuación de las fórmulas I.2a a I.2d.

10 Seguidamente se pasarán a definir con más precisión conceptos que en lo que antecede y en lo que sigue se emplean para describir los compuestos conformes a la invención.

15 La denominación halógeno designa un átomo seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br e I, en particular F, Cl y Br.

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

25 El término alquilo-C_{2-n}, en el que n posee un valor de 3 a 6, designa un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y un triple enlace C≡C. Ejemplos de esos grupos comprenden etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo etc.. En cuanto no se indique algo distinto, los grupos alquino están ligados a través del átomo de C en posición 1 con el resto de la molécula. Por esa razón, denominaciones tales como 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, etc. son equivalentes a las denominaciones 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, etc.. Esto se aplica también, por analogía, a los grupos alqueno-C_{2-n}.

30 El concepto alcoxi-C_{1-n} o alquil-C_{1-n}-oxi designa un grupo alquilo-C_{1-n}-O, en el que alquilo-C_{1-n} está definido tal como se lo definió anteriormente. Ejemplos de esos grupos comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, ter-pentoxi, n-hexoxi, isohexoxi etc..

35 El concepto alquil-C_{1-n}-carbonilo designa un grupo alquil-C_{1-n}-C(=O), en el que alquilo-C_{1-n} está definido tal como se lo definió anteriormente. Ejemplos de esos grupo comprenden metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, terc-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, etc.

40 El término cicloalquilo-C_{3-n} designa un grupo saturado mono-, bi-, tri- o espirocarbocíclico con 3 a n átomos de C. Ejemplos de esos grupos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, biciclo[3.2.1]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc. Preferentemente, el término cicloalquilo-C₃₋₇ comprende grupos monocíclicos saturados.

45 El término cicloalquen-C_{5-n}-ilo designa un grupo cicloalquilo-C_{5-n}, definido tal como se lo definió anteriormente y que tiene adicionalmente por lo menos un enlace doble C=C insaturado.

50 El término cicloalquil-C_{3-n}-carbonilo designa un grupo cicloalquil-C_{3-n}-C(=O), en el que cicloalquilo-C_{3-n} se define tal como se lo definió anteriormente.

El término tri-(alquil-C₁₋₄)sililo comprende grupos sililo que presentan grupos alquilo iguales o dos o tres grupos alquilo diferentes.

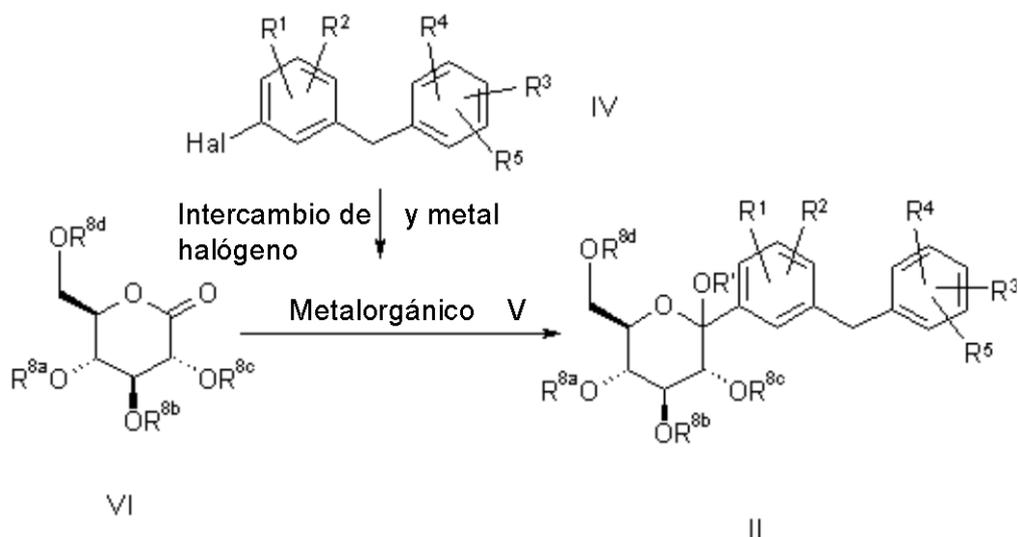
El término di-(alquil-C₁₋₃)amino comprende grupos amino que presentan grupos alquilo iguales o dos grupos alquilo diferentes..

5 La manera de representar usada en lo que antecede y en lo que sigue, en la que en un grupo fenilo un enlace de un sustituyente está apuntando hacia el centro del anillo de fenilo, significa, en cuanto no se indique algo distinto, que ese sustituyente puede estar unido a cualquier posición del anillo de fenilo que porte un átomo de hidrógeno.

10 Los compuestos conformes a la invención pueden obtenerse aplicando procedimientos de síntesis que son, en principio, conocidos. De manera preferida, los compuestos se obtienen de acuerdo con los procedimientos conformes a la invención que se describen en lo que sigue con más detalle.

15 Los derivados de glucosa conformes a la invención de la fórmula II pueden sintetizarse a partir de D-gluconolactona o un derivado de ésta por adición del compuesto de bencilbenceno deseado en forma de un compuesto organometálico (Esquema 1).

Esquema 1: Adición de un compuesto organometálico a una gluconolactona



20 La reacción de conformidad con el Esquema 1 se lleva a cabo preferentemente partiendo de un compuesto de halógeno-bencilbenceno de la Fórmula general IV, en la que Hal significa cloro, bromo o yodo. Partiendo de halógenoaromáticos IV el compuesto organometálico en cuestión (V) puede prepararse a través de un llamado intercambio de halógeno y metal o por medio de una inserción del metal en el enlace carbono-halógeno. El intercambio de halógeno y metal con aromáticos sustituidos por bromo o yodo se puede llevar a cabo, por ejemplo, con un compuesto de organo-litio como, por ejemplo, n-, sec- o terc-butil-litio y proporciona así el correspondiente aromático litiado. El compuesto análogo de magnesio puede igualmente generarse a través de un intercambio de halógeno y metal con un compuesto Grignard apropiado como, por ejemplo, un bromuro de isopropilmagnesio o diisopropilmagnesio. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente entre 0 y -100°C, siendo particularmente preferidos entre -10 y -80°C, en un disolvente inerte o mezclas de éstos, como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, hexano o cloruro de metileno. Los compuestos así obtenidos de magnesio o, en su caso, de litio, pueden eventualmente transmetalizarse con sales metálicas, como por ejemplo tricloruro de cerio, para convertirlos en otros compuestos organometálicos apropiados para la adición (V). Como alternativa, el compuesto organometálico (V) puede prepararse también por inserción de un metal en el enlace carbono-halógeno del aromático halogenado IV. A tal efecto, se prestan bien metales como, por ejemplo, el litio o el magnesio. La adición del compuesto organometálico V a la gluconolactona o, en su caso, a sus derivados de la Fórmula VI se realiza preferentemente a temperaturas entre 0 y -100°C, siendo particularmente preferidas las temperaturas de -30 a -80°C, en un disolvente inerte o mezclas de éstos, obteniéndose el compuesto de la fórmula II. La reacción de litiación y/o de acoplamiento puede llevarse a cabo también, para evitar temperaturas bajas, en microrreactores y/o micromezcladoras; por ejemplo, análogamente a los procedimientos descritos en WO 2004/076470.

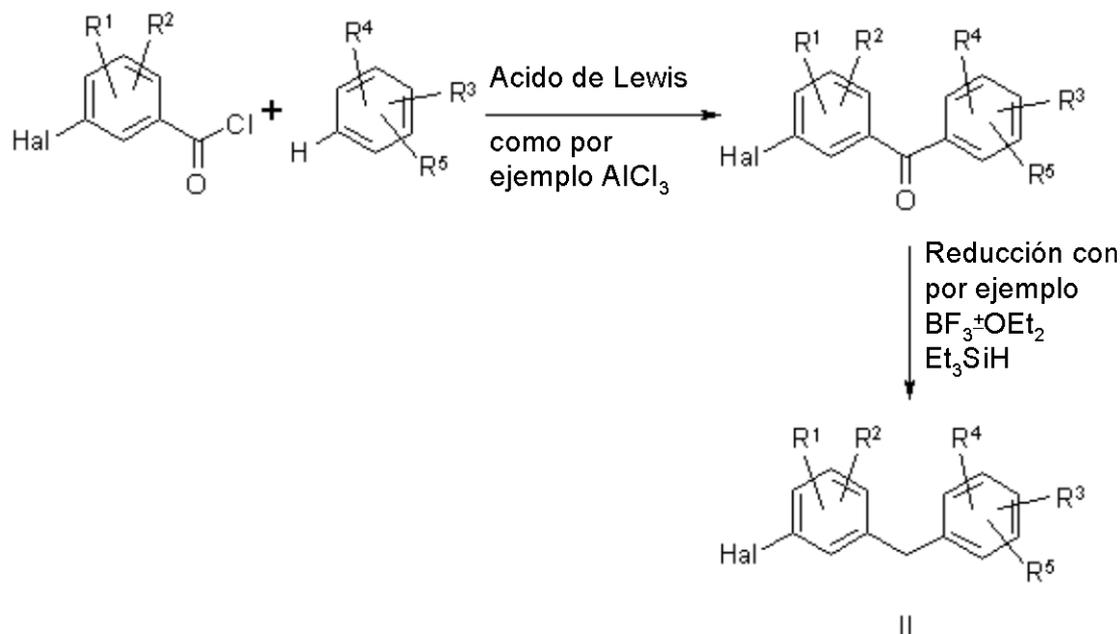
40 Como disolventes se prestan bien, por ejemplo, éter dietílico, tolueno, cloruro de metileno, hexano, tetrahidrofurano o mezclas de éstos. Las reacciones pueden llevarse a cabo sin otros coadyuvantes o, cuando los participantes en el acoplamiento sean lentos en reaccionar, en presencia de ácidos de Lewis como, por ejemplo, BF₃*OEt₂ o Me₃SiCl (véase M. Schlosser, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, Chichester/New

York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994). Son aquí preferidos los significados de los grupos R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8d} como bencilo, bencilo sustituido, trialquilsililo, siendo particularmente preferidos trimetilsililo, triisopropilsililo, 4-metoxibencilo y bencilo. Cuando están enlazados entre sí dos restos vecinales del grupo consistente en R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} y R^{8d} , esos dos restos son el componente preferido de un acetal de bencilideno, 4-metoxibencilidenoacetal, de isopropilcetal o representan un grupo 2,3-dimetoxi-butileno, que a través de las posiciones 2 y 3 del butano están unidos con los átomos de oxígeno vecinales del anillo de piranosa. El resto R' significa preferentemente hidrógeno o alquilo-C₁₋₄, siendo particularmente preferidos hidrógeno, metilo o etilo. El resto R' es introducido, después de la adición del compuesto organometálico V o de un derivado de éste a la gluconolactona VI. A tal efecto, la solución de reacción es tratada con un alcohol como, por ejemplo, metanol o etanol o agua, en presencia de un ácido como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

La síntesis de compuestos aromáticos halogenados de la fórmula IV puede llevarse a cabo aplicando transformaciones estándar de la química orgánica o por lo menos métodos conocidos en la bibliografía especializada en la síntesis orgánica (véase, entre otros, J. March, *Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4ª Edición, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1992 y bibliografía especializada allí citada). Las estrategias de síntesis que se exponen a continuación tienen por finalidad dar una demostración vicaria de esto.

Esquema 2: Estrategia de síntesis 1

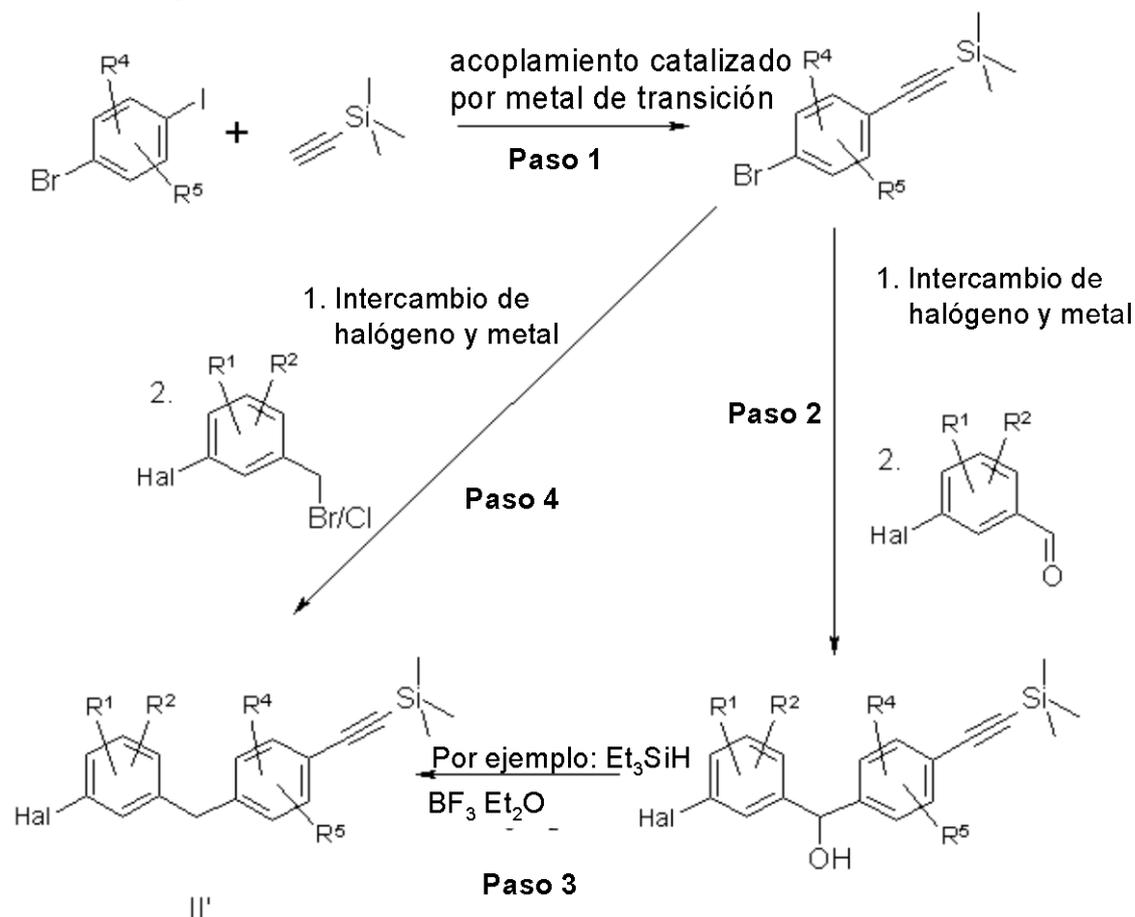
Estrategia de síntesis 1 (Esquema 2) muestra la preparación del compuesto aromático halogenado de la fórmula II



partiendo de un cloruro de benzoílo y un segundo compuesto aromático, que es transformado en el derivado de difenilcetona mediante una acilación Friedel-Crafts. Esa reacción clásica tiene una gran amplitud de sustrato y es llevada a cabo en presencia de un catalizador que es aplicado en cantidad catalítica o estequiométrica, como por ejemplo $AlCl_3$, $FeCl_3$, yodo, hierro, $ZnCl_2$, ácido sulfúrico o ácido trifluorometanosulfónico. En lugar del cloruro de ácido carboxílico pueden aplicarse también el ácido carboxílico, un anhídrido o éster de ese ácido o también el correspondiente benzonitrilo. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente en hidrocarburos clorados como por ejemplo diclorometano y 1,2-dicloroetano a temperaturas que de -30 a $120^\circ C$, prefiriéndose de 30 a $100^\circ C$. Pero también son posibles reacciones sin disolventes o reacciones en un horno de microondas. En un segundo paso de la reacción, la difenilcetona es reducida a difenilmetano. Esa reacción puede realizarse en dos etapas a través del correspondiente difenilmetanol o en una etapa sola. En la variante de dos etapas, la cetona es reducida por medio de un agente reductor como por ejemplo un hidruro metálico como por ejemplo $NaBH_4$, $LiAlH_4$ o iBu_2AlH , convirtiéndosela en alcohol. El alcohol resultante puede transformarse en presencia de un ácido de Lewis como por ejemplo $BF_3 \cdot OEt_2$, ácido trifluoroacético, $InCl_3$ o $AlCl_3$ por medio de un agente reductor como, por ejemplo, Et_3SiH , $NaBH_4$, o Ph_2SiH , convirtiéndoselo en el difenilmetano deseado. El procedimiento de una sola etapa, que parte de la cetona para llegar al difenilmetano es posible, por ejemplo, mediante un silano como, por ejemplo, Et_3SiH , un hidruro de boro como por ejemplo $NaBH_4$ o un hidruro de aluminio como $LiAlH_4$ en presencia de un ácido de Lewis como, por ejemplo, $BF_3 \cdot OEt_2$, tris(pentafluorofenil)borano, ácido trifluoroacético, cloruro de aluminio o $InCl_3$. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente en disolventes como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, tolueno o acetonitrilo a temperaturas de -30 a $150^\circ C$, prefiriéndose de 20 a $100^\circ C$. Las reducciones con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición como, por ejemplo, paladio sobre carbón son igualmente un posible camino para la síntesis. Son también posibles las reducciones según Wolff-Kishner o

variantes de ese sistema. En ese procedimiento, la cetona es transformada con hidrazina o un derivado de ésta, como por ejemplo 1,2-bis(ter-butildimetilsilil)hidrazina, convirtiéndose primero en la hidrazona, que, sometida a condiciones de reacción fuertemente básicas y a calentamiento, se descompone en difenilmetano y nitrógeno. La reacción puede llevarse a cabo en un solo paso o, tras haberse aislada la hidrazona o un derivado de ésta, en dos pasos separados. Como bases encuentran aplicación, por ejemplo, KOH, NaOH o KOTBu en disolventes tales como, por ejemplo, etilenglicol, tolueno, DMSO, 2-(2-butoxi)etanol o t-butanol; son igualmente posibles las reacciones sin uso de disolventes. Las reacciones pueden llevarse a cabo a temperaturas de 20 a 250°C, prefiriéndose entre 80 y 200°C. Una alternativa a las condiciones básicas de la reducción de Wolff-Kishner es la reducción de Clemmensen, que transcurre en condiciones ácidas y puede igualmente hallar aplicación aquí.

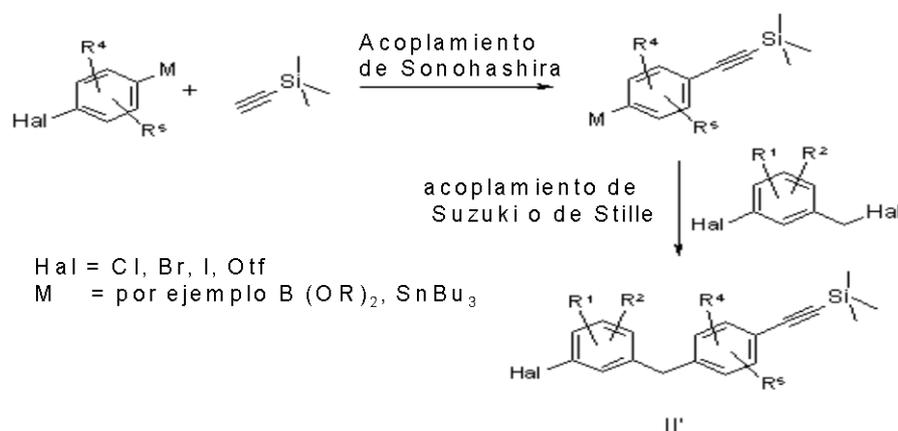
Esquema 3: Estrategia de síntesis 2



La segunda estrategia de síntesis (Esquema 3) muestra otra posibilidad de sintetizar el compuesto aromático halogenado de la fórmula II' a base del ejemplo de un difenilmetano sustituido por trimetilsililacetileno. Partiendo de un compuesto aromático que porta dos restos tomados del grupo de yodo, bromo, cloro o sulfonato tal como, por ejemplo, el trifluorometilsulfonato, a través de un monoacoplamiento catalizado por medio de un metal de transición en el extremo más reactivo del compuesto aromático dihalogenado, del enlace yodo-carbono, se enlaza un resto alquino (paso 1). Como catalizadores se aplican por ejemplo paladio o níquel elementales, o sales o complejos derivados de ellos. Las reacciones pueden llevarse a cabo con el mismo alquino o con acetiluros metálicos de él derivados. Cuando se emplea el alquino mismo, el acoplamiento puede llevarse a cabo en presencia de una base como, por ejemplo, NEt_3 y de un co-catalizador como, por ejemplo, una sal de una sal cobre como yoduro de cobre (CuI) (acoplamiento de Sonogashira). Las reacciones no están limitadas al trimetilsililacetileno, sino que permiten el uso de una pluralidad de alquinos terminales. La reacción está documentada *in extenso* en todas sus variaciones en la bibliografía especializada (véase P.J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997** y *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1566-1568 y bibliografía allí citada). Las otras dos etapas para la preparación del derivado del difenilmetano contienen la transfuncionalización del compuesto aromático sustituido por alquino para convertirlo en un compuesto aromático metalizado (de Mg, Li), que puede representarse, por ejemplo, mediante un intercambio de halógeno y metal tal como ya se lo ha descrito anteriormente (paso 2). Ese compuesto aromático metalizado, que puede aplicarse directamente o después de otra transmetalización, es añadido a un derivado de benzaldehído. De ese modo se genera el difenilmetanol reproducido en el Esquema. Como alternativa puede aplicarse también un derivado del ácido benzoico como, por ejemplo, un éster, un anhídrido, un cloruro del ácido benzoico o también el ácido mismo o el benzonitrilo. De ese modo se genera, en vez del alcohol, la

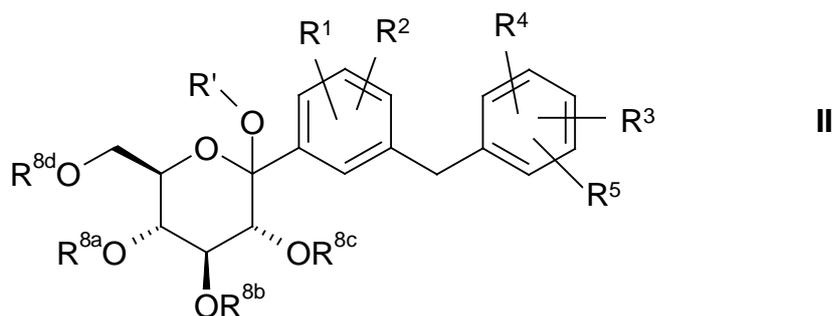
correspondiente cetona, que puede obtenerse también por medio de la acilación Friedel-Crafts, ya expuesta en lo que antecede. La reacción subsiguiente tanto del alcohol como también de la cetona para convertirla en derivado del difenilmetano ya fue descrita en lo que antecede (paso 3). El compuesto aromático halogenado trimetilsililetinilado puede empero transformarse también directamente, después de la transmetalización, en el producto deseado (paso 4). A tal fin, se transforma el compuesto aromático de litio o de magnesio obtenido mediante un intercambio de halógeno y metal, mediante un benciloelectrófilo como por ejemplo un bromuro o un cloruro de bencilo. La reacción puede llevarse a cabo sin la presencia, o mejor en presencia de un catalizador de metal de transición, como por ejemplo una sal de cobre o un complejo de paladio (véase por ejemplo *Org. Lett.* **2001**, 3, 2871-2874 y la bibliografía allí citada). El compuesto aromático de litio o magnesio puede empero también ser transmetalizado primeramente para convertirlo, por ejemplo, en los correspondientes ácidos borónicos, ésteres de ácidos borónicos, estannanos, silanos o compuestos de zinc. A continuación se enlaza el resto bencilo por medio de un metal de transición como, por ejemplo, paladio, níquel, rodio, cobre o hierro (véase L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruisje, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998). Las reacciones de los compuestos aromáticos sustituidos por alquino para convertirlos en producto intermedio de la fórmula II' conforme a los pasos 2 y 3 o al paso 4, que están aquí representadas a manera de ejemplo, para R³ con el significado de etinilo o, en su caso, trimetilsililetinilo, pueden llevarse a cabo también, por aplicación analógica, con otros compuestos aromáticos sustituidos por R³.

Esquema 4: Estrategia de síntesis 3



Estrategia de síntesis 3 (Esquema 4) representa una variante de la estrategia de síntesis 2, que también es explicada con ayuda de un compuesto aromático de trimetilsililetinilo II', sin estar empero limitada a éste. La síntesis comienza con un compuesto aromático que es portador tanto de un grupo Hal, lo que significa un átomo de halógeno cloro, bromo o yodo, o un grupo pseudohalógeno como, por ejemplo, el sulfonato de trifluorometano, como también de un centro metálico M como, por ejemplo, un resto B(OH)₂, Si(OAlk)₃ o SnBu₃. Esos dos centros así "activados" pueden ser sucesivamente intercambiados de manera química-selectiva. La estrategia de síntesis 3 pone en claro esto con un ejemplo, en el que primeramente es intercambiado el átomo de halógeno Hal en una reacción catalizada por medio de un metal de transición como, por ejemplo, del llamado acoplamiento de Sonogashira, por un sustituyente de alquino. En el segundo paso, el centro metálico M es intercambiado, en otro acoplamiento catalizado por medio de un metal de transición, por un resto bencilo, que es activado, por ejemplo, como halogenuro de bencilo, para convertirse en el producto deseado (véase por ejemplo *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9255-9258 y la bibliografía allí citada). Ambos pasos son realizables aplicando metales de transición como, por ejemplo, paladio, rodio, níquel, cobre o hierro, o complejos de éstos. Ambos tipos de reacción están descritos detenidamente en la bibliografía especializada. El modo de proceder no se limita a lo que aquí acaba de describirse, sino que puede llevarse a cabo también invirtiendo el orden de los dos pasos de la reacción. De acuerdo con esto, se enlaza primeramente el centro metálico M con el resto bencilo y luego se intercambia el grupo halógeno o pseudohalógeno por el alquino.

Para preparar compuestos de la fórmula I general se procede a hacer reaccionar según el procedimiento conforme a la invención a) un compuesto de la fórmula general II



en la que R¹, R¹ a R⁵ están definidos como se anteriormente y

5 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} están definidos como anteriormente y significan, por ejemplo, independientemente el uno del otro, acetilo, pivaloilo, benzoilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, trialquilsililo, bencilo o bencilo sustituido, o dos restos contiguos R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} forman en cada caso un acetal de bencilideno o un cetal de Isopropilideno, o un grupo 2,3-dimetoxi-butilo, que está unido a través de las posiciones 2 y 3 del grupo butileno con los átomos de oxígeno del anillo de piranosa y forma con éste un dioxano sustituido,

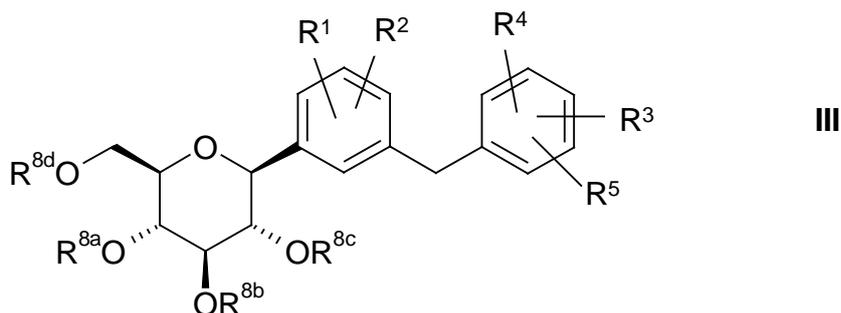
10 y que puede obtenerse tal como se describió anteriormente, con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted.

15 Para la reacción son apropiados como agentes reductores, por ejemplo, los silanos tales como trietilsilano, tripropilsilano, triisopropilsilano o difenilsilano, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de cinc, borano, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil-aluminio o yoduro de samario. Las reducciones se realizan sin la presencia o en presencia de un ácido de Brønsted apropiado como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético o ácido acético, o ácido de Lewis como, por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro, triflato de trimetilsililo, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, triflato de escandio o yoduro de cinc.

20 Dependiendo del agente reductor y del ácido, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, hexano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etanol, agua o mezclas de éstos, a temperaturas de -60°C a 120°C. Una combinación particularmente apropiada de reactivos consiste por ejemplo en trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro, que se emplea por conveniencia en acetonitrilo o diclorometano, a temperaturas de -60°C a 60°C. Por lo demás, se puede aplicar, para la transformación que se

25 expone, hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición como, por ejemplo, paladio sobre carbón o níquel Raney, en disolventes tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, etanol, agua o ácido acético.

30 Como alternativa se procede a desprender los grupos protectores para la preparación de compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el procedimiento conforme a la invención b) en un compuesto de la fórmula general III



en la que R¹ a R⁵ están definidos como lo fueron anteriormente y

35 R^{8a} a R^{8d} significan uno de los grupos protectores anteriormente definidos como, por ejemplo, un grupo acilo, arilmetilo, acetal, cetal o sililo, y que pueden obtenerse por reducción, por ejemplo a partir del compuesto de la fórmula II tal como se lo describió anteriormente.

40 El desprendimiento de un resto protector acilo empleado se efectúa por ejemplo por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o de modo aprótico, por ejemplo, en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas que van de 0 a 120°C, preferentemente a temperaturas de entre 10 y 100°C. El desprendimiento de un resto trifluoroacetilo se lleva a cabo preferentemente por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico y eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a

temperaturas entre 50 y 120°C o por tratamiento con lejía de sosa y eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano o metanol, a temperaturas de entre 0 y 50°C.

5 El desprendimiento de un resto protector acetal o cetal utilizado se realiza, por ejemplo, por vía de hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o de modo aprótico, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas de entre 0 y 120°C, preferentemente a temperaturas de entre 10 y 100°C.

10 El desprendimiento de un resto de trimetilsililo se realiza por ejemplo en agua, una mezcla acuosa de disolventes o un alcohol inferior como metanol o etanol, en presencia de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o metilato de sodio. En disolventes acuosos o alcohólicos son igualmente apropiados los ácidos, como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido trifluoroacético o el ácido acético. Para el desprendimiento en disolventes orgánicos, como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano o diclorometano, son aptos también los reactivos de fluoruros, como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio.

15 El desprendimiento de un resto bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza de manera conveniente por vía de hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente tal como metanol, etanol, acetato de etilo o ácido acético glacial, eventualmente añadiendo un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas de entre 0 y 100°C, pero preferentemente a temperaturas ambientes entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 barios, pero preferentemente de 3 a 5 barios. El desprendimiento de un resto 2,4-dimetoxibencilo se realiza sin embargo preferentemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

20 El desprendimiento de un resto terc-butilo o terc-butiloxicarbonilo se realiza preferentemente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o por tratamiento con yodotrimetilsilano, eventualmente aplicando un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

25 En las reacciones descritas en lo que antecede pueden eventualmente protegerse durante la reacción grupos reactivos existentes tales como grupos etinilo, hidroxilo, amino, alquilamino o imino mediante grupos protectores usuales, los cuales, una vez cumplida la reacción, vuelven a desprenderse, entre otras maneras, tal como se lo describe en lo que antecede.

30 Por ejemplo, como resto protector entran en consideración para un grupo etinilo el grupo trimetilsililo o el grupo triisopropilo. El grupo 2-hidroxiisoprop-2-ilo puede igualmente hallar aplicación como grupo protector.

35 Por ejemplo, entran en consideración como resto protector para un grupo hidroxilo, el grupo trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropirano.

40 Como restos protectores para un grupo amino, alquilamino o imino, entran en consideración, por ejemplo, el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo.

45 Además, los compuestos obtenidos de la fórmula I, tal como ya se mencionó al comienzo, pueden ser separados en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. De ese modo, por ejemplo mezclas cis-/trans pueden ser separadas en sus isómeros cis y trans, y compuestos que tengan por lo menos un átomo de carbono ópticamente activo pueden ser separados en sus enantiómeros.

50 Así, por ejemplo, las mezclas cis-/trans obtenidas pueden ser separadas mediante cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, que se presentan en forma de racematos, pueden separarse mediante métodos conocidos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) en sus antípodas ópticas, y compuestos de la fórmula general I con por lo menos 2 átomos de carbono asimétricos, debido a sus diferencias físico-químicas, mediante métodos en sí conocidos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada, pueden separarse en sus diastereoisómeros, que, en el caso de que se produzcan en forma racémica, a continuación pueden ser separadas en sus enantiómeros, como se expone arriba.

55 La separación en los enantiómeros se efectúa preferentemente mediante separación en columna en fases quirales o por recrystalización en un disolvente ópticamente activo, o por reacción con un compuesto ópticamente activo que con el compuesto racémico forma sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en particular, ácidos y sus derivados activados, o alcoholes, y separación de la mezcla diastereoisomérica de sales o de derivados, por ejemplo, basándose en diferentes solubilidades, pudiéndose liberar las antípodas libres por efecto de agentes apropiados. Ácidos ópticamente activos especialmente útiles son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoil-tartárico, ácido di-o-tolil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo, por ejemplo, entra en consideración (+)- o (-)-mentol y como resto acilo ópticamente activo en amidas, entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Por lo demás, los compuestos de la fórmula I obtenidos pueden ser transformados en sus sales, en particular, para el uso farmacéutico, en sus sales fisiológicamente compatibles, con ácidos inorgánicos u orgánicos. De los ácidos entran en consideración a tal fin, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Asimismo, los compuestos obtenidos pueden ser transformados en mezclas, por ejemplo, en mezclas 1:1 ó 1:2 con aminoácidos, en particular con alfa-aminoácidos tal como prolina o fenilalanina, que pueden presentar cualidades particularmente favorables como un alto nivel de cristalinidad.

Los compuestos conformes a la invención pueden obtenerse también de manera conveniente según los procedimientos descritos en los ejemplos que se dan a continuación, pudiendo esos procedimientos ser igualmente combinados por el experto en la materia, por ejemplo, con procedimientos conocidos de la bibliografía especializada, en particular, aquéllos que se describen en WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836 y WO 2004/063209.

Tal como ya se mencionó al comienzo, los compuestos conformes a la invención de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles, presentan cualidades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibitorio sobre co-transportadores de glucosa dependientes de sodio, preferentemente SGLT2.

Las cualidades biológicas de los nuevos compuestos pueden comprobarse de la siguiente manera:

La capacidad de las sustancias de inhibir la actividad de SGLT-2 puede demostrarse en una construcción de ensayo con una línea de células CHO-K1 (ATCC N° CCL 61) o, alternativamente, una línea de células HEK293 (ATCC N° CRL-1573), que está transfectada en forma estable con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, número de acceso EMBL L 36849), que contiene el ADN complementario para la secuencia que codifica el co-transportador sódico de glucosa 2 (Genbank N° de acceso NM_003041) (CHO-hSGLT2 o, en su caso, HEK-hSGLT2). Estas líneas celulares, en función del sodio, transportan alfa-metil-glucopiranosido marcado con ^{14}C (^{14}C -AMG, Amersham) al interior de la célula.

Se efectúa el ensayo de SGLT de la siguiente manera:

Se cultivan células CHO-hSGLT2 en medio de Ham F12 (BioWhittaker) con suero fetal bovino al 10% y 250 $\mu\text{g/ml}$ de zeocina (Invitrogen), células HEK293-hSGLT2 en medio DMEM con suero fetal bovino al 10% y 250 $\mu\text{g/ml}$ de zeocina (Invitrogen). Se desprenden las células de los frascos de cultivo mediante un doble lavado con PBS y subsiguiente tratamiento con tripsina/EDTA. Después de la adición de medio de cultivo para células, se separan las células por centrifugación, se resuspenden en medio de cultivo y se cuentan en un contador de células Casy-cell-counter. Seguidamente, se siembran 40.000 células por pocillo en una placa blanca de 96 pocillos, revestida con poli-D-lisina y se las incuba durante la noche a 37°C, 5% de CO_2 . Las células son lavadas dos veces con 300 μl de tampón de ensayo (Hanks Balanced Salt Solution, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl_2 2,8 mM, MgSO_4 1,2 mM y HEPES 10 mM (pH 7,4), 50 $\mu\text{g/ml}$ de gentamicina). En cada pocillo se añaden entonces 250 μl de tampón de ensayo y 5 μl del compuesto de ensayo y se incuba durante otros 15 minutos en la incubadora. Para el control negativo, se aplican 5 μl de DMSO al 10%. Mediante la adición de 5 μl de ^{14}C -AMG (0.05 μCi) en cada pocillo se inicia la reacción. Después de 2 horas de incubación a 37°C con 5% CO_2 , las células son nuevamente lavadas con 300 μl de PBS (20°C) y luego lisadas por la adición de 25 μl de NaOH 0,1 N (5 min. bei 37°C). Por cada pocillo se añaden 200 μl de MicroScint20 (Packard) y se incuba durante otros 20 min a 37°C. Después de esa incubación se mide la radiactividad del ^{14}C -AMG en un contador (Packard) mediante un programa de centelleo con ^{14}C .

Para determinar la selectividad con respecto al SGLT1 humano, se construye un ensayo análogo, en el cual el ADNc para hSGLT1 (Genbank N° de acceso NM000343) en vez del ADNc de hSGLT2, es expresado en células CHO-K1 o, en su caso, HEK293.

Los compuestos conformes a la invención de la fórmula general I pueden, por ejemplo, presentar valores EC50 por debajo de 1000 nM, en particular por debajo de 200 nM, siendo particularmente preferido que sea por debajo de 50 nM.

En cuanto a la capacidad de inhibir la acción de SGLT, los compuestos conformes a la invención de la fórmula general I y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables son apropiados, en principio, para tratar y/o prevenir todos aquellos estados o enfermedades, sobre los cuales puede ejercerse influencia inhibiendo la acción de SGLT, en particular la de SGLT-2. Por eso, los compuestos conformes a la invención son particularmente apropiados para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades metabólicas, o de estados o condiciones como la *Diabetes mellitus* tipo 1 y tipo 2, complicaciones causadas por la diabetes (como por ejemplo la retinopatía, la nefropatía o las neuropatías, el pie diabético, úlcus, macroangiopatías), acidosis o cetosis metabólicas, la hipoglucemia reactiva, la hiperinsulinemia, los trastornos en el metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, las dislipidemias de los más variados orígenes, la aterosclerosis y enfermedades afines, la adiposidad, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca crónica, los edemas, la

hiperuricemia. Además, esas sustancias son adecuadas para evitar la degeneración de células beta, como por ejemplo la apoptosis o necrosis de las células beta del páncreas. Las sustancias son asimismo apropiadas para mejorar y restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, y al mismo tiempo para aumentar el número y el tamaño de las células beta del páncreas. Los compuestos conformes a la invención son aplicables igualmente como diuréticos o antihipertensivos y apropiados para la profilaxis y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

Muy en especial son apropiados los compuestos conformes a la invención, incluyendo sus sales fisiológicamente compatibles, para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, en particular la *Diabetes mellitus* tipo 1 y tipo 2, y/o complicaciones causadas por la diabetes.

La dosificación necesaria para lograr un efecto correspondiente en el tratamiento o en la profilaxis depende usualmente del compuesto que ha de administrarse, del paciente, de la especie y gravedad de la enfermedad o de la condición o estado, y de la manera y frecuencia de la administración y queda a criterio del médico. Es conveniente que la dosificación, en caso de administración intravenosa, esté en el intervalo de 1 a 100 mg, preferentemente de 1 a 30 mg, y, en caso de administración oral, en el intervalo de 1 a 1000 mg, preferentemente de 1 a 100 mg, en cada caso, 1 a 4 veces por día. A tal fin, los compuestos preparados de acuerdo con la invención de la fórmula I, eventualmente en combinación con otras sustancias, juntamente con uno o varios portadores y/o diluyentes inertes usuales, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tal como grasa dura o sus mezclas apropiadas, pueden ser incorporados en preparaciones galénicas usuales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones o supositorios.

Los compuestos conformes a la invención pueden también usarse en combinación con otros agentes activos, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades y estados o condiciones antedichos. Para tales combinaciones entran en consideración como otras sustancias activas, en particular, aquellas que aumentan por ejemplo la eficacia terapéutica de un inhibidor de SGLT conforme a la invención en lo que respecta a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten la reducción de la dosificación de un inhibidor de SGLT-conforme a la invención. A agentes terapéuticos adecuados para una combinación de este tipo pertenecen, por ejemplo, antidiabéticos tal como metformina, sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma (por ejemplo GI 262570) y antagonistas de PPAR-gamma, moduladores de PPAR gamma/alfa (por ejemplo KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo Acarbosa, Voglibosa), inhibidores de DPPIV (por ejemplo LAF237, MK-431), antagonistas de alfa2, insulina y análogos de la insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo Exendin-4) o amilina. Aparte de éstos, son otros agentes activos aptos como coparticipantes en la combinación inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1, sustancias que ejercen influencia sobre la producción desregulada de glucosa en el hígado, como por ejemplo inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o de la fructosa-1,6-bis-fosfatasa, de la glucógeno-fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagon e inhibidores de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa, de la glucógeno-sintasa-quinasa o de la piruvato dehidroquinasa, reductores de lípidos tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo Simvastatina, Atorvastatina), fibratos (por ejemplo bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo Avasimiba) o inhibidores de la reabsorción del colesterol como por ejemplo Ezetimiba, sustancias ligantes de ácidos biliares como por ejemplo colestiramina, inhibidores del transporte ileal de ácidos biliares, compuestos que aumentan el HDL como por ejemplo inhibidores de CETP o reguladores de ABC1 o agentes activos para el tratamiento de la obesidad, como Sibutramina o tetrahidrolipstatina, Dexfenfluramina, Axokina, antagonistas del receptor de Cannabinoide1, antagonistas del receptor de MCH-1, agonistas del receptor de MC4, antagonisten de NPY5 o NPY2 o agonistas de $\beta 3$ tal como SB-418790 o AD-9677, como también agonistas del receptor de 5HT2c.

Aparte de esto, es apropiada una combinación con medicamentos que influyen en la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca crónica o la aterosclerosis como por ejemplo antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, bloqueadores β , antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor adrenergico alfa-2, inhibidores de la endopeptidasa neutral, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros, o combinaciones de éstos. Ejemplos de antagonistas de receptores de angiotensina II son Candesartan Cilexetil, Losartan potásico, Eprosartan Mesilato, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, Olmesartan, Medoxomil, Tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas de receptores de angiotensina II son usados preferentemente para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión arterial y de las complicaciones causadas por la diabetes, frecuentemente en combinación con un diurético tal como hidroclorotiazida.

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

Para el tratamiento o profilaxis de complicaciones causadas por la diabetes puede hacerse una combinación con antagonistas de receptores de GABA, bloqueadores del canal del Na, topiramato, inhibidores de proteinaquinasa C, inhibidores del producto final de glucación avanzada o inhibidores de la aldosa reductasa.

La dosis para los participantes en la combinación antedichos es entonces, por razones de conveniencia, 1/5 de la dosificación más baja usualmente recomendada hasta 1/1 de la dosificación normalmente recomendada.

5 Por lo tanto, otro objeto de esta invención se refiere al uso de un compuesto conforme a la invención o de una sal fisiológicamente compatible de uno de esos compuestos en combinación con por lo menos uno de las agentes activos descritos anteriormente como participantes de la combinación para la preparación de un medicamento apropiado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados y condiciones, en los cuales puede influirse mediante la inhibición del cotransportador de glucosa SGLT, dependiente del sodio. Se trata aquí preferentemente de una enfermedad metabólica, en particular de una de las enfermedades o estados o condiciones antedichos, muy especialmente la diabetes o de complicaciones causadas por ella.

15 El uso del compuesto conforme a la invención, o de una sal fisiológicamente compatible de éste, en combinación con otro agente activo puede llevarse a efecto al mismo tiempo o en tiempos distintos, pero en particular debe ser cercano en el tiempo. Cuando la aplicación es simultánea, los agentes activos son administrados al paciente conjuntamente; cuando se lo hace en tiempos distintos, los dos agentes activos son administrados al paciente uno a continuación de otro, a intervalos menores de 12 horas, en particular menores de 6 horas.

20 En consecuencia, otro objeto de esta invención se refiere a un medicamento que presenta un compuesto o una sal fisiológicamente compatible de ese compuesto como también por lo menos uno de los agentes activos descritos en lo que antecede como participantes en la combinación junto con eventualmente uno o varios portadores y/o diluyentes inertes.

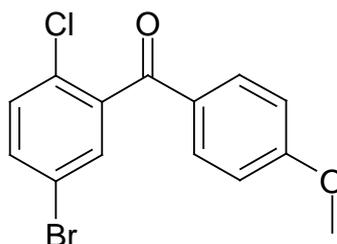
25 Así, por ejemplo, un medicamento conforme a la invención presenta una combinación de un compuesto conforme a la invención de la fórmula I, o de una sal fisiológicamente compatible de ese compuesto, con por lo menos un antagonista del receptor de angiotensina II junto con eventualmente uno o varios portadores y/o diluyentes inertes.

30 El compuesto conforme a la invención, o de una sal fisiológicamente compatible, y el otro agente activo que hay que combinar con él, pueden presentarse juntos en una forma de administración, por ejemplo en forma de un comprimido o de una cápsula, o separados, en dos formas de administración iguales o diversas, por ejemplo un llamado kit de partes.

35 En lo que antecede y en lo que sigue no se exponen explícitamente en todos los casos en las fórmulas estructurales los átomos de H de los grupos hidroxilo. Los Ejemplos tienen por finalidad explicar con más detalle la presente invención, pero sin limitarla:

Preparación de compuestos de partida:

Ejemplo I



40 (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona

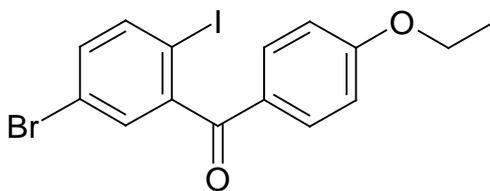
45 A una mezcla de 100 g de ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico en 500 ml de diclorometano se añaden 38,3 ml de cloruro de oxalilo y 0,8 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción es agitada durante 14 h, luego filtrada y separada de todos los componentes volátiles en un vaporizador rotativo. El residuo es disuelto en 150 ml de diclorometano, la solución es enfriada hasta alcanzar los -5°C, y se le añaden 46,5 g de anisol. Seguidamente se añaden, en porciones, 51,5 g de cloruro de aluminio de tal manera, que la temperatura no llegue a exceder los 5°C. La solución es agitada aún durante 1 h a 1-5°C y seguidamente es vertida sobre hielo. La fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída aún tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas son lavadas con ácido clorhídrico 1 M, dos veces con lejía de sosa 1 M y con solución saturada de cloruro de sodio. Seguidamente la fase orgánica es secada, el disolvente es eliminado y el residuo recristalizado en etanol.

Rendimiento: 86,3 g (64% del teórico)

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

55 Por analogía con el Ejemplo I se obtienen los siguientes compuestos:

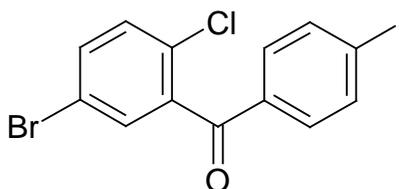
(1) (5-bromo-2-yodo-fenil)-(4-etoxi-fenil)-metanona



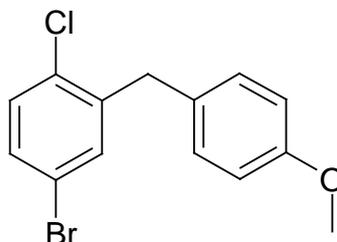
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 431/433 (Br) [M+H]⁺

5

(2) (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-yodo-fenil)-metanona



Ejemplo II



10

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

Una solución de 86,2 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona y 101,5 ml de trietilsilano en 75 ml de diclorometano y 150 ml de acetonitrilo es enfriada hasta alcanzar los 10°C. Seguidamente se añaden 50,8 ml de eterato-trifluoruro de boro de tal modo que la temperatura no exceda los 20°C. La solución es agitada durante 14 h a temperatura ambiente, antes de añadirse nuevamente 9 ml de trietilsilano y 4,4 ml de eterato-trifluoruro de boro. La solución es agitada durante otras 3 h a 45-50°C y luego es enfriada hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se le añade una solución de 28 g de hidróxido de potasio en 70 ml de agua y se agita durante 2 h. Seguidamente se separa la fase orgánica y la acuosa es extraída aún tres veces con éter diisopropílico. Las fases orgánicas reunidas son lavadas dos veces con lejía de potasa 2 M y una vez con solución acuosa de cloruro de sodio y luego secada sobre sulfato de sodio. Una vez eliminado el disolvente, el residuo es mezclado, agitándolo, en etanol, separado nuevamente y secado a 60°C.

15

20

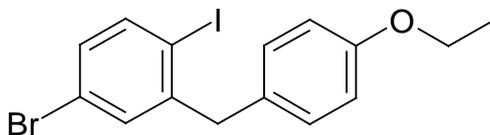
Rendimiento: 50,0 g (61% del teórico)

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

25

Por analogía con el Ejemplo II se obtienen los siguientes compuestos:

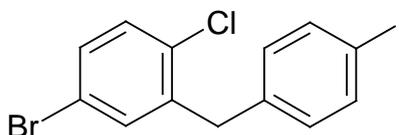
(1) 4-bromo-1-yodo-2-(4-etoxi-bencil)-benceno



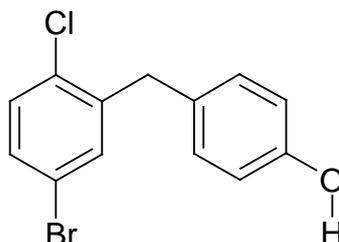
30

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 434/436 [M+NH₄]⁺

(2) 4-bromo-1-cloro-2-(4-yodo-bencil)-benceno



35

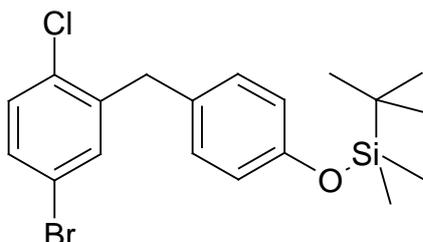
Ejemplo III4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol

5 Una solución de 14,8 g de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-benceno en 150 ml de diclorometano es enfriada en un baño de hielo. Seguidamente se añaden 50 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano, y la solución es agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La solución es enfriada seguidamente en un baño de hielo, y se le añade por goteo solución saturada de carbonato de potasio. A temperatura ambiente se ajusta con ácido clorhídrico acuoso 1M a un valor pH de 1, la fase orgánica es separada y la acuosa es extraída aún tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas son secadas sobre sulfato de sodio, y el disolvente es eliminado completamente.

Rendimiento: 13,9 g (98% del teórico)

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

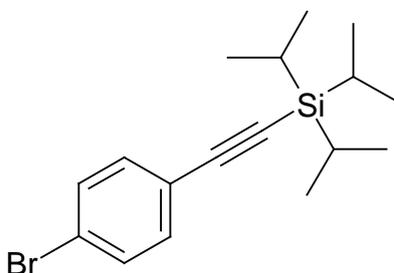
15

Ejemplo IV[4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-ter-butil-dimetil-silano

20 Una solución de 13,9 g de 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol en 140 ml de diclorometano es enfriada en un baño de hielo. Luego se añaden 7,54 g de cloruro de terc-butildimetilsililo en 20 ml de diclorometano, a lo que siguen 9,8 ml de trietilamina y 0,5 g de dimetilaminopiridina. La solución es agitada durante 16 h a temperatura ambiente y luego diluida con 100 ml de diclorometano. La fase orgánica es lavada dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1M y una vez con solución acuosa de bicarbonato de sodio y a continuación secada sobre sulfato de sodio. Una vez eliminado el disolvente, el residuo es filtrado sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100:1).

Rendimiento: 16,8 g (87% del teórico)

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

Ejemplo V1-bromo-4-triisopropilsilietinil-benceno

35 Bajo argón, se añaden a una solución exenta de oxígeno de 15,0 g de 1-bromo-4-yodo-benceno en 150 ml de tetrahidrofurano seco, 11,6 ml de triisopropilacetileno y 14,4 ml de trietilamina, seguido de 0,2 g de yoduro de cobre y 0,73 g de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio. La solución es agitada durante 16 h a temperatura ambiente y luego filtrada sobre Celite y concentrada. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice (ciclohexano).

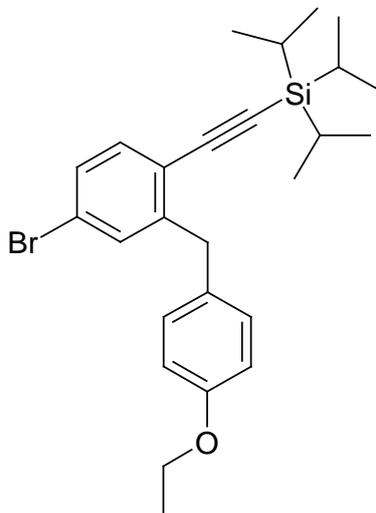
Rendimiento: 17,4 g (100% del teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 336/338 (Br) [M]⁺

Por analogía con el Ejemplo V se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-bromo-1-(triisopropilsililetinil)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno

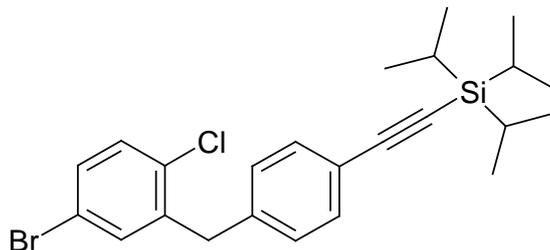
5 En este caso se emplea 4-bromo-1-yodo-2-(4-etoxi-bencil)-benceno como material de partida para la reacción de acoplamiento anteriormente descrita.



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 471/473 (Br) [M+H]⁺

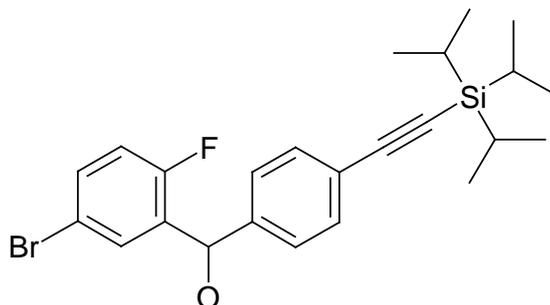
10 (2) 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-feniloetinil]-triisopropil-silano

Se emplea 4-bromo-1-cloro-2-(4-yodo-bencil)-benceno como material de partida.



Este compuesto puede obtenerse también de conformidad con el Ejemplo X.

15 Ejemplo VI



(5-bromo-2-fluoro-fenil)-{4-[(triisopropilsilil)-etinil]-fenil}-metanol

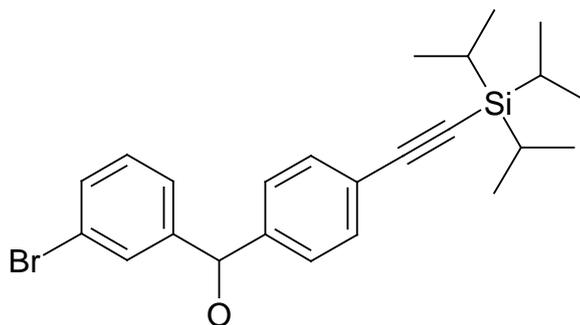
20 A una solución enfriada a -78°C- de 17,4 g de 1-bromo-4-triisopropilsililetinil-benceno en 120 ml de tetrahidrofurano seco se añaden por goteo, bajo argón, 33,8 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. La solución es agitada durante 1 h a -70°C. Luego se le añaden por goteo 10,8 g de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído disuelto en 30 ml de tetrahidrofurano en el transcurso de 15 min. La solución resultante es dejada durante la noche en un baño refrigerante para que se caliente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Seguidamente se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio, y el disolvente es eliminado.

25 El residuo es purificado sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1).
Rendimiento: 14,3 g (60% del teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 461/463 (Br) [M+H]⁺

Por analogía con el Ejemplo VI se obtienen los siguientes compuestos:

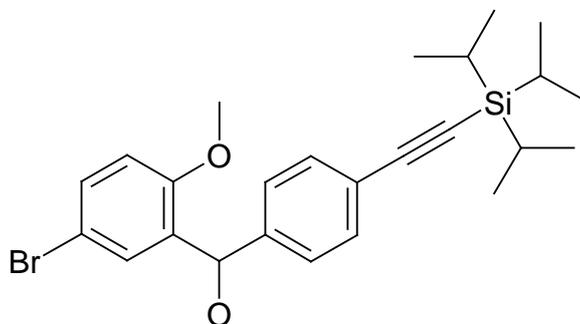
(1) (3-bromo-fenil)-{4-[(triisopropilsilil)-etinil]-fenil}-metanol



5

Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 487/489 (Br) [M+HCOO]⁻

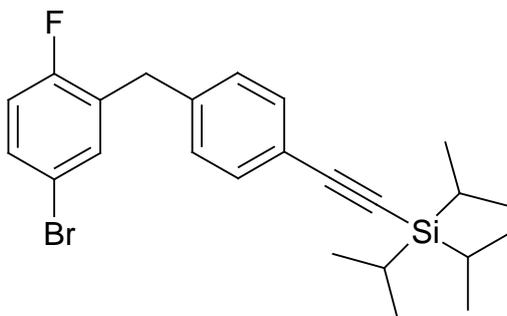
(2) (5-bromo-2-metoxi-fenil)-{4-[(triisopropilsilil)-etinil]-fenil}-metanol



10

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

Ejemplo VII



15

[4-(5-bromo-2-fluoro-bencil)-feniletinil]-triisopropil-silano

Una solución de 5,6 g de (5-bromo-2-fluoro-fenilo)-{4-[(triisopropilsilil)-etinilo]-fenil}-metanol y 4,1 ml de trietilsilano en 50 ml de diclorometano es enfriada en un baño de hielo. Luego se le añaden lentamente, por goteo, 4,7 ml de ácido trifluoroacético, y la solución es agitada durante 4 h a temperatura ambiente. La solución es diluida con diclorometano y es lavada con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Tras el secado sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente y el residuo es purificado sobre gel de sílice (ciclohexano).

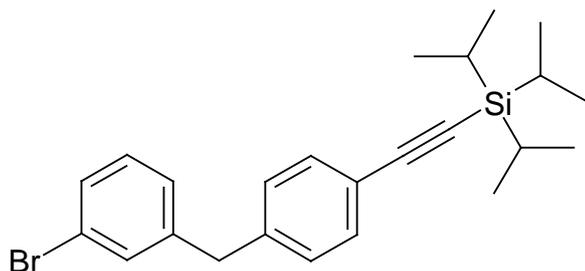
Rendimiento: 2,6 g (48% del teórico)

Espectro de masas (EI): m/z = 445/447 (Br) [M]⁺

25

Por analogía con el Ejemplo VII se obtienen los siguientes compuestos:

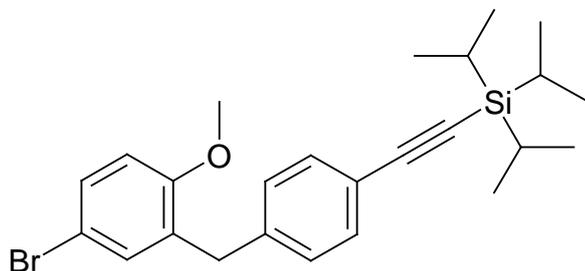
(1) [4-(3-bromo-bencil)-feniletinil]-triisopropil-silano



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 427/429 (Br) [M+H]⁺

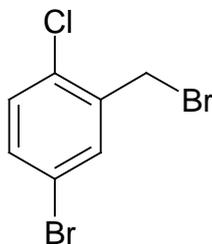
(2) [4-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-feniletinil]-triisopropil-silano

- 5 A diferencia del procedimiento anteriormente descrito, la solución de reacción es agitada aquí en el baño de hielo, en vez de a temperatura ambiente, hasta la reacción completa.



10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 457/459 (Br) [M+H]⁺

Ejemplo VIII



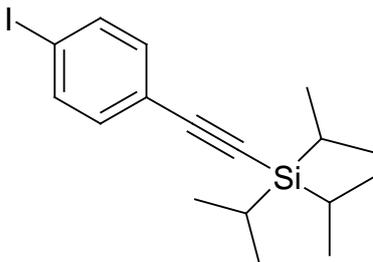
15 4-bromo-2-bromometil-1-cloro-benceno

- 20 A una solución, cuya temperatura es de 5°C, de 5,0 g de 4-bromo-1-cloro-2-hidroximetil-benceno y 5,9 g de trifenilfosfina en 50 ml de tetrahidrofurano se añaden lentamente 4,0 g de N-bromosuccinimida. Después de haberla agitado durante 1 h a temperatura ambiente el precipitado es separado por filtración y el disolvente es eliminado al vacío. El residuo es purificado sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 50:1).

Rendimiento: 4,9 g (76% del teórico)

Espectro de masas (EI): m/z = 282/284/286 (Br+Cl) [M]⁺

Ejemplo IX

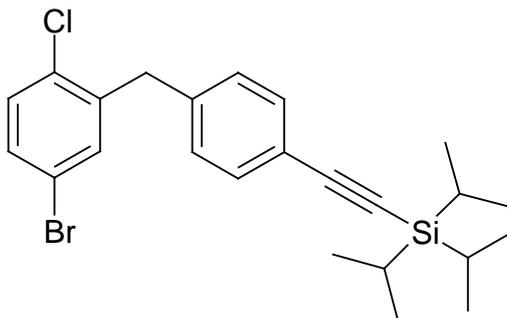


(4-yodo-feniletinil)-trioisopropil-silano

Bajo argón, a una solución de 20,0 g de (4-bromo-feniletinil)-trioisopropil-silano se añaden 18,0 g de yoduro de sodio (seco), 0,6 g de yoduro de cobre y 0,8 g de N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina. La solución es agitada durante 24 h bajo reflujo y luego es enfriada hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se añade solución de amoníaco al 1% (100 ml) y se extrae con acetato de etilo. Después de haberla secado sobre sulfato de sodio, se elimina el disolvente y el residuo es purificado sobre gel de sílice (ciclohexano).

Rendimiento: 21,0 g (92% del teórico)

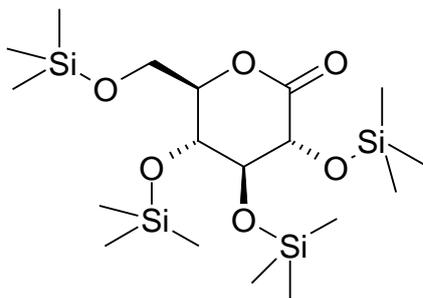
Espectro de masas (EI): $m/z = 384 [M]^+$

10 Ejemplo X[4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-feniletinil]-trioisopropil-silano

Bajo argón, a una solución cuya temperatura es de -25°C , de 0,50 g de (4-yodo-feniletinil)-trioisopropil-silano en 2,2 ml de tetrahidrofurano seco se añaden por goteo 0,66 ml de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano. La solución es agitada durante 30 min a -25°C y luego se añaden 0,26 ml de una solución 1 M de $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$ en tetrahidrofurano (preparado por disolución de CuCN y LiCl en una relación 1:2). Poco después se añaden 0,35 g de 4-bromo-2-bromometil-1-clorobenceno y a la mezcla de reacción se le hace subir la temperatura a -5°C en un baño refrigerante. Después de haberla agitado durante 6 h a -5°C , la solución es calentada hasta alcanzar temperatura ambiente y se la agita durante la noche. Seguidamente se añade una mezcla consistente en solución saturada de cloruro de amonio y solución al 25% de amoníaco (9:1) y la mezcla resultante es agregada a agua. La fase orgánica es separada y la acuosa es extraída con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio, y el disolvente es eliminado. El residuo es purificado sobre gel de sílice (ciclohexano).

Rendimiento: 0,28 g (50% del teórico)

Espectro de masas (EI): $m/z = 461/463/465 (\text{Br}+\text{Cl}) [\text{M}+\text{H}]^+$

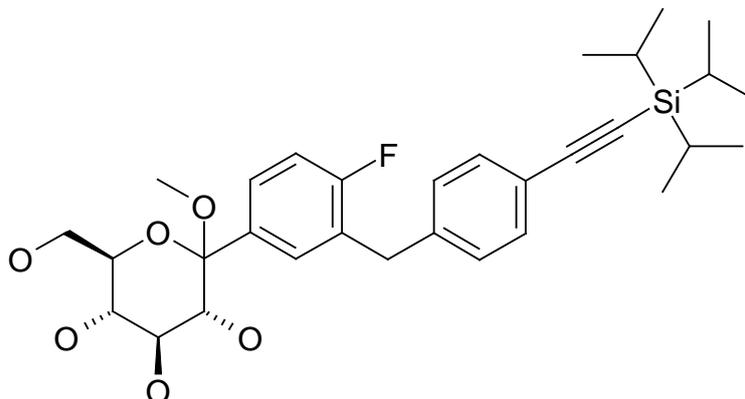
Ejemplo XI30 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona

Una solución de 20 g de D-glucono-1,5-lactona y 98,5 ml de N-metilmorfolina en 200 ml de tetrahidrofurano es enfriada hasta alcanzar los -5°C . Luego se añaden por goteo 85 ml de cloruro de trimetilsililo, de tal manera que la temperatura no llegue a exceder los 5°C . La solución es luego agitada durante 1 h a temperatura ambiente, 5 h a 35°C y nuevamente durante 14 h a temperatura ambiente. Después de la adición de 300 ml de tolueno, la solución es enfriada en un baño de hielo, y se añaden 500 ml de agua de tal manera que la temperatura no llegue a exceder los 10°C . Seguidamente, la fase orgánica es separada y lavada con solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, una vez con cada una. El disolvente es eliminado, el residuo es incorporado en 250 ml de tolueno y el disolvente es eliminado de nuevo por completo.

Rendimiento: 52,5 g (aproximadamente 90% puro)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 467 [\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo XII



5 1-fluoro-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-triisopropilsililetinil-bencil)-benceno

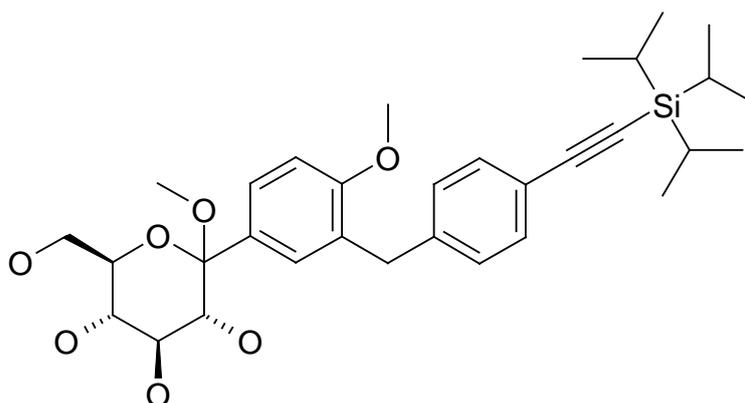
Una solución de 4,46 g de [4-(5-bromo-2-fluoro-bencil)-feniletinil]-triisopropil-silano en 30 ml de éter dietílico seco es enfriada bajo argón hasta alcanzar los -80°C. A la solución enfriada se le añaden lentamente, por goteo, 11,8 ml de una solución 1,7 M de terc-butil-litio en pentano, y luego la solución es agitada durante 45 minutos a -80°C. A esa solución se la añaden entonces por goteo a través de una jeringa una solución, cuya temperatura es de -80°C, de 5,19 g de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona en 50 ml de éter dietílico. La solución resultante es agitada durante 3 h a -78°C. Luego se añade una solución de 1,7 ml de ácido metanosulfónico en 50 ml de metanol, se retira el baño refrigerante y la solución es agitada durante 16 h a temperatura ambiente. Seguidamente, la solución es neutralizada con etildiisopropilamina y es concentrada hasta alcanzar la sequedad. El residuo es purificado sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 50:1->4:1).

10 Rendimiento: 2,8 g (50% del teórico)
15 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 576 [M+NH₄]⁺

Por analogía con el Ejemplo XII se obtienen los siguientes compuestos:

20 (1) 1-metoxi-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-triisopropilsililetinil-bencil)-benceno

En este caso es conveniente añadir a la mezcla de reacción sólo un exceso reducido de ácido metanosulfónico.



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

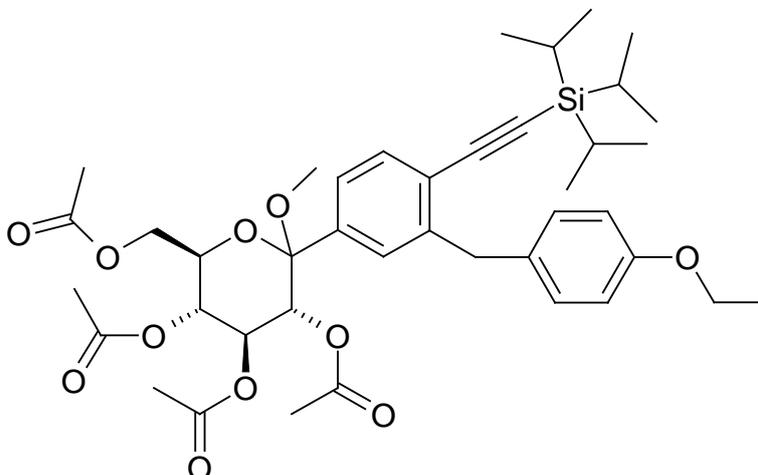
(2) 1-cloro-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-triisopropilsililetinil-bencil)-benceno

1,7 M de terc-butil-litio en pentano, y luego la solución es agitada durante 30 min a -80°C . A esa solución se le añade ahora por goteo, a través de una jeringa, una solución cuya temperatura es de -80°C , de 3,2 g de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano en 30 ml de éter dietílico. La solución resultante es agitada durante 2 h a -78°C y luego se añade nuevamente por goteo una solución, cuya temperatura es de -80°C , de 1,0 g de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano en 10 ml de éter dietílico. Tras haberse agitado nuevamente durante una hora a -78°C se añade una solución de 2 ml de ácido metanosulfónico en 20 ml de metanol, se retira el baño refrigerante y la solución es agitada durante 16 h a temperatura ambiente. La solución es neutralizada seguidamente con etildiisopropilamina, el disolvente es eliminado por completo y el residuo es incorporado en 50 ml de tolueno. Se añaden 8,5 ml de etildiisopropilamina, y la solución es enfriada en un baño de hielo. Luego se añaden 4,3 ml de anhídrido acético y 0,15 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución es agitada durante 2 h a temperatura ambiente y luego se añade solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas son secadas sobre sulfato de sodio, y el disolvente es eliminado. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1->1:3).

Rendimiento: 2,0 g (46% del teórico)
Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 726 [M+NH_4]^+$

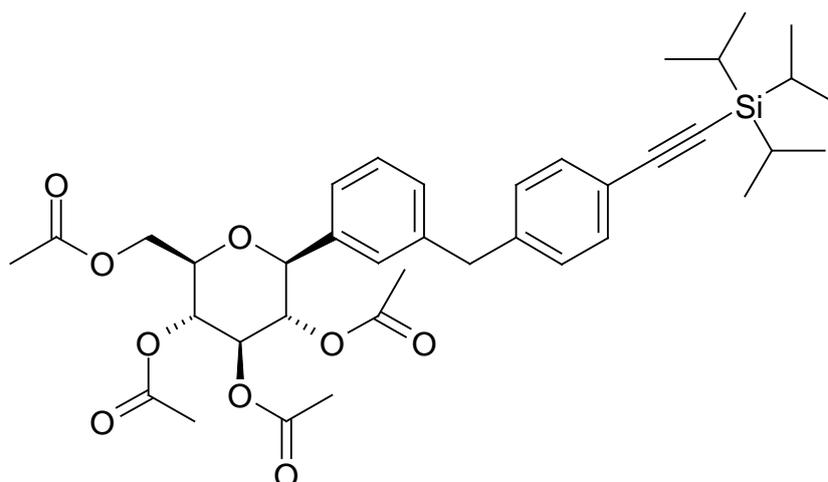
Por analogía con el Ejemplo XIV se obtiene el siguiente compuesto:

(1) 1-(trisisopropilsililetinil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxi-bencil)-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 770 [M+NH_4]^+$

Ejemplo XV



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

A una solución enfriada con hielo de 1,0 g de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-triisopropilsililetinil-bencil)-benceno y 25 μl de agua en 10 ml de acetonitrilo se le añaden por goteo 1,2 ml de trietilsilano y 0,36 ml de eterato-trifluoruro de boro. La solución es entonces agitada durante 3 h en un baño de hielo y durante 1 h a temperatura ambiente. Seguidamente, la solución es enfriada de nuevo en un baño de hielo, y se añaden otra vez 1,2 ml de trietilsilano y 0,36 ml de eterato-trifluoruro de boro. La solución es agitada durante otras

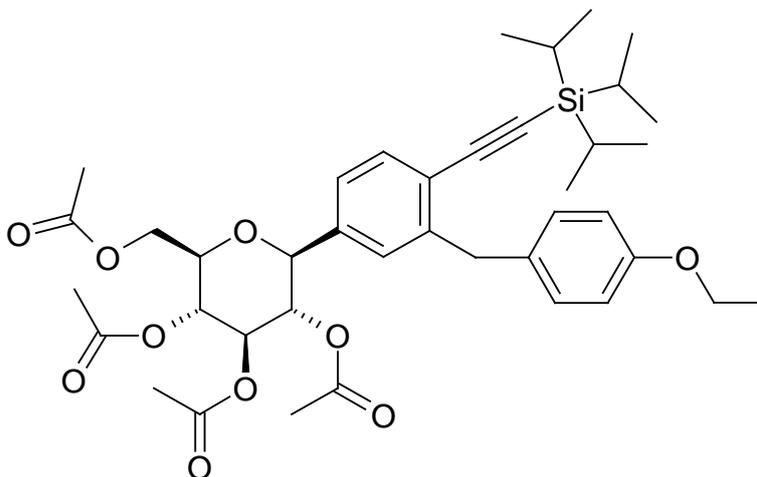
0,5 h en un baño de hielo y durante 2 h a temperatura ambiente. A la solución se añade solución de hidrógeno-carbonato de sodio, y la solución resultante es extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y el disolvente es eliminado.

Rendimiento: 0,78 g (81% del teórico)

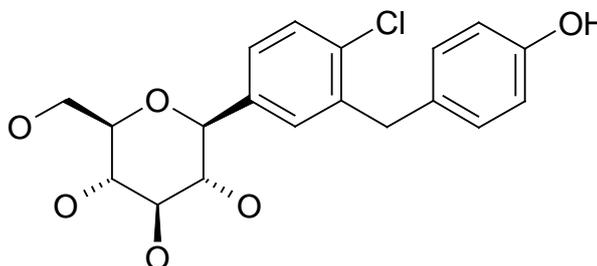
5 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 696 [M+NH₄]⁺

Por analogía con el Ejemplo XV se obtiene el siguiente compuesto:

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



Ejemplo XVI



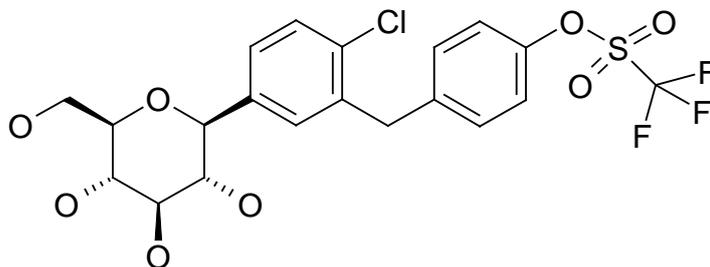
15 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno

Una solución de 4,0 g de [4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-terc-butil-dimetil-silano en 42 ml de éter dietílico seco es enfriada bajo argón hasta alcanzar los -80°C. A la solución enfriada se le añaden lentamente por goteo 11,6 ml de una solución 1,7 M de terc-butil-litio en pentano, y luego la solución es agitada durante 30 min a -80°C. Esa solución es entonces incorporada a través de una jeringa enfriada con hielo seco, a una solución cuya temperatura es de -80°C, de 4,78 g de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranosona en 38 ml de éter dietílico. La solución resultante es agitada durante 3 h a -78°C. A continuación, se añade una solución de 1,1 ml de ácido metanosulfónico en 35 ml de metanol y la solución es agitada durante 16 h a temperatura ambiente. La solución es seguidamente neutralizada con hidrógeno-carbonato de sodio sólido, se añade acetato de etilo y el metanol es eliminado juntamente con el éter. A la solución remanente se le añade solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas. El residuo es disuelto en 30 ml de acetonitrilo y 30 ml de diclorometano y la solución es enfriada hasta alcanzar los -10°C. Después de la adición de 4,4 ml de trietilsilano se añaden por goteo 2,6 ml de eterato-trifluoruro de boro, de tal manera que la temperatura no llegue a exceder los -5°C. Después de completada la adición, la solución es agitada todavía durante 5 h a una temperatura de -5 a -10°C y a continuación es apagada por adición de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica es separada y la acuosa es extraída cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio, el disolvente es eliminado y el residuo purificado sobre gel de sílice. El producto que de ahí se obtiene es una mezcla de aproximadamente 6:1-β/a, que por acetilación total del grupo hidroxilo con anhídrido acético y piridina en diclorometano y recristalización del producto en etanol, puede ser transformado en el β-anómero puro. El producto así obtenido es convertido por reacción en metanol con lejía de potasa 4 M, en el compuesto del título.

Rendimiento: 1,6 g (46% del teórico)

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

40

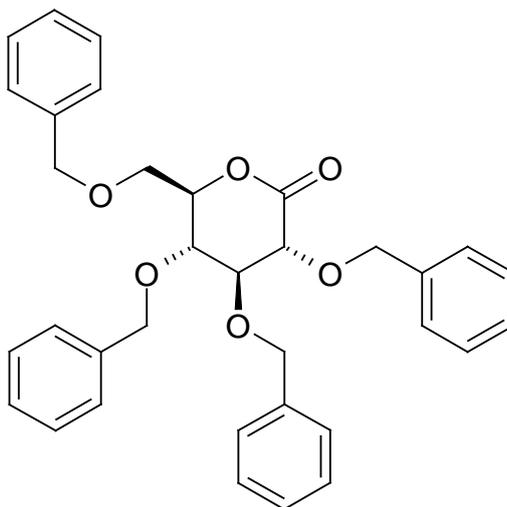
Ejemplo XVII1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-benceno

5 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 seco se añaden 10 mg de 4-dimetilaminopiridina. La solución es agitada durante 4 h a temperatura ambiente y luego se añade solución acuosa de cloruro de sodio. Se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos son secados sobre sulfato de sodio, y el disolvente es eliminado. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->4:1).

10

Rendimiento: 0,33 g (64% del teórico)

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

Ejemplo XVIII

15

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

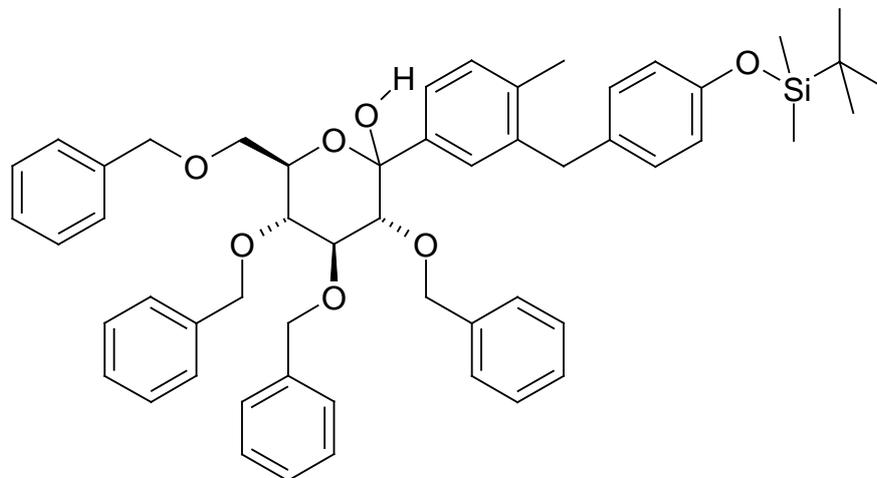
20 A una solución de 10,0 g de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-glucopirano en 140 ml de diclorometano se añaden 4 g de tamiz molecular de 4Å recientemente activado y 3,3 g de N-metilmorfolina-N-óxido. La solución es agitada durante 20 min a temperatura ambiente, antes de añadir 0,3 g de perrutenato de tetrapropilamonio. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la solución es diluida con diclorometano y filtrada sobre Celite. El filtrado es lavado con solución acuosa de tiosulfato de sodio y agua y luego secado sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1).

25

Rendimiento: 8,2 g (82% del teórico)

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

Ejemplo XIX



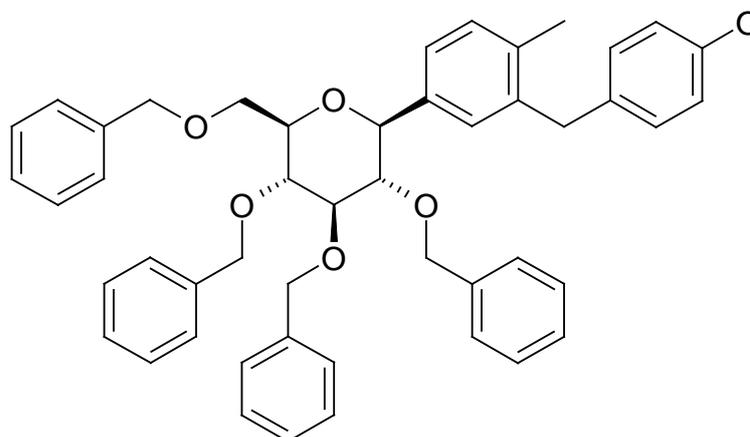
1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-hidroxi-D-glucopiranos-1-il)-3-[4-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-bencil]-4-metil-benceno

5 Una solución de 0,34 g de [4-(5-bromo-2-metil-bencil)-fenoxi]-terc-butil-dimetil-silano en 3 ml de tetrahidrofurano seco es enfiada bajo argón hasta alcanzar los -80°C . A la solución enfiada se añaden por goteo 0,54 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano, y la solución es agitada durante 1,5 h a -78°C . A esa solución se añaden por goteo, a través de una jeringa, una solución cuya temperatura es de -80°C , de 0,43 g de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosona en 2,5 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante es agitada durante 5 h a -78°C . La reacción es apagada con una solución de 0,1 ml de ácido acético en 1 ml de tetrahidrofurano y es calentada hasta alcanzar temperatura ambiente. Ahora se añade solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 15:1- \rightarrow 4:1).

10 Rendimiento: 0,48 g (aprox. 88% puro)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 868 [M+H]⁺

15

Ejemplo XX

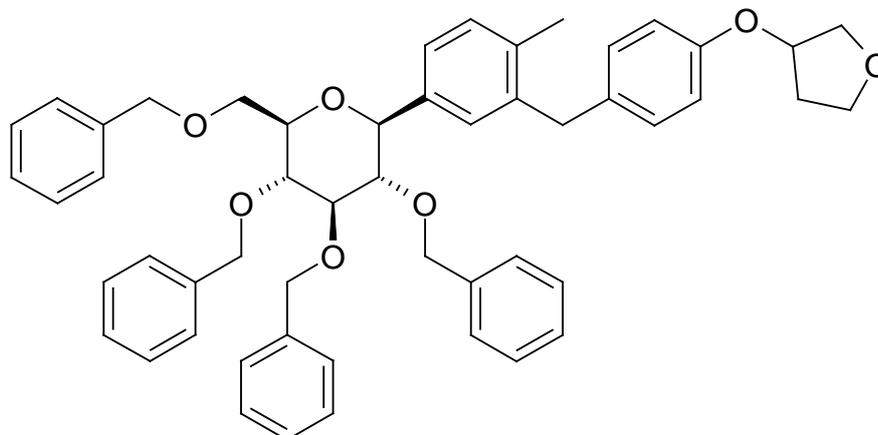


1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-hidroxi-bencil)-4-metil-benceno

20 Una solución de 0,48 g (pureza aproximada 88%) de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-hidroxi-D-glucopiranosil)-3-[4-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-bencil]-4-metil-benceno en 3,5 ml de acetonitrilo seco es enfiada bajo argón hasta alcanzar los -40°C . A la solución enfiada se añaden por goteo 0,13 ml de triisopropilsilano y 0,08 ml de eterato-trifluoruro de boro. La solución es agitada durante 3 h a -35°C , antes de añadir nuevamente 0,02 ml de triisopropilsilano y 0,01 ml de eterato-trifluoruro de boro. Después de otras 2 h a -40°C se añade carbonato acuoso de potasio y la solución es agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se procede a diluir con agua y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, concentrada y cromatografiada sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1- \rightarrow 4:1).

25 Rendimiento: 0,24 g (68% del teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 738 [M+NH₄]⁺

Ejemplo XXI

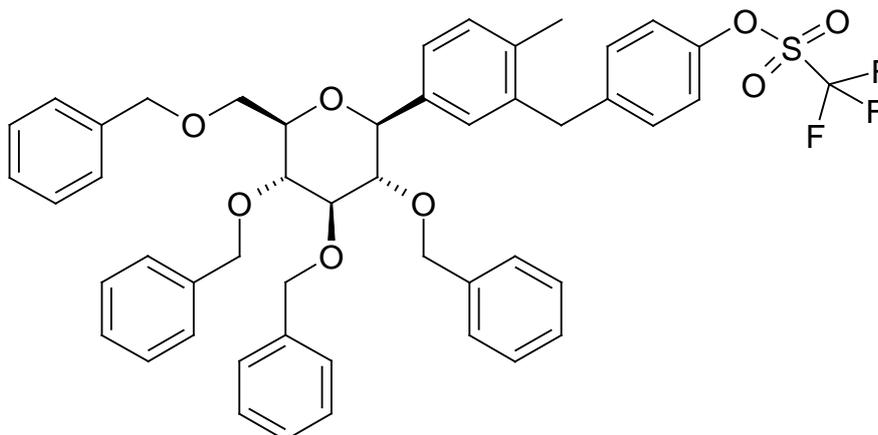


1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-metil-benceno

A una mezcla de 0,24 g de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-hidroxi-bencil)-4-metil-benceno y 0,13 g de carbonato de cesio en 2,5 ml de dimetilformamida se añaden 0,10 g de éster tetrahidrofuran-3-ílico de ácido toluen-4-sulfónico. La mezcla es agitada durante 4 h a 65°C, antes de añadirle agua. Se extrae tres veces con acetato de etilo, la fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y el disolvente es eliminado. El residuo es purificado sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1->4:1).

Rendimiento: 0,23 g (78% del teórico). Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 808 [M+H]⁺

Ejemplo XXII



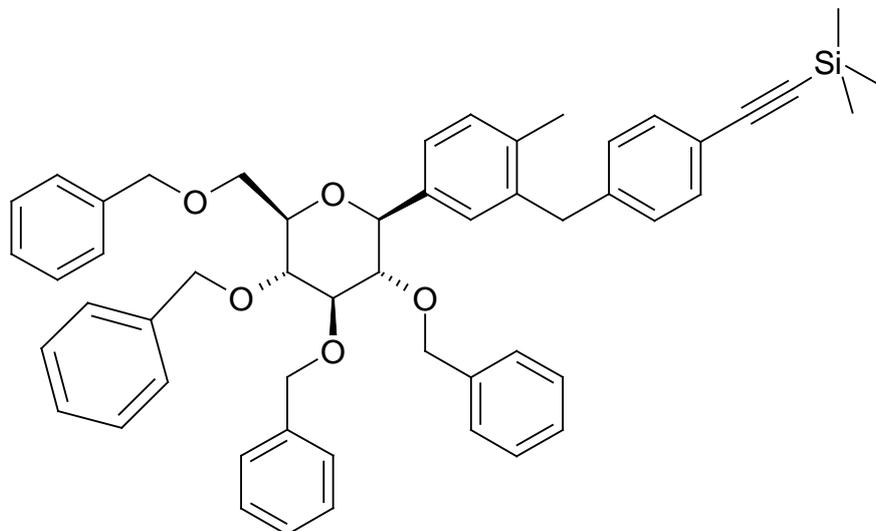
1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-3-[4-(trifluoroetilsulfonilo)-bencil]-4-metil-benceno

Una solución de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-hidroxi-bencil)-4-metil-benceno en 4,5 ml de diclorometano seco es enfriada bajo argón hasta alcanzar los -10°C. A la solución enfriada se añaden 0,14 ml de piridina y una solución de 0,3 g de anhídrido trifluorometanosulfónico en 0,5 ml de diclorometano. La solución es agitada durante 0,5 h a una temperatura de -5 a -10°C, antes de añadirle solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. Se extrae tres veces con diclorometano, las fases orgánicas reunidas son lavadas con ácido clorhídrico acuoso 1 M y son secadas sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 15:1->7:1).

Rendimiento: 0,62 g (84% del teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 853 [M+H]⁺

Ejemplo XXIII

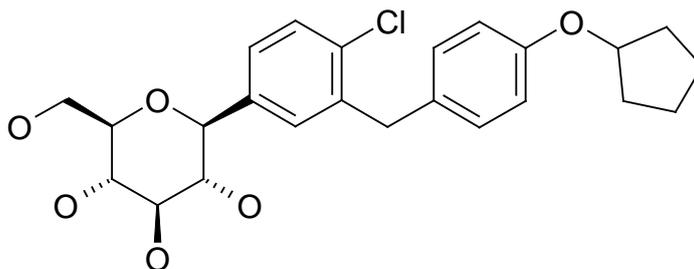


1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-3-[4-(trimetilsililetinil)-bencil]-4-metil-benceno

- 5 A una solución de 0,60 g de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-3-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-4-metil-benceno en 3 ml de dimetilformamida se añaden bajo argón 27 mg de yoduro de cobre, 49 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio, 0,30 ml de trietilamina y por último 0,14 ml de trimetilsililacetileno. El matraz es cerrado a estanqueidad y se agita durante 4 h a 90°C. A continuación, se añaden nuevamente 20 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio y 0,6 ml de trimetilsililacetileno, y la solución es agitada durante otras 4 h a 90°C. A
- 10 continuación se añade solución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrae tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 40:1->10:1).
Rendimiento: 0,45 g (80% del teórico)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 818 [M+H₄]⁺

15 **Preparación de los compuestos finales:**

Ejemplo 1



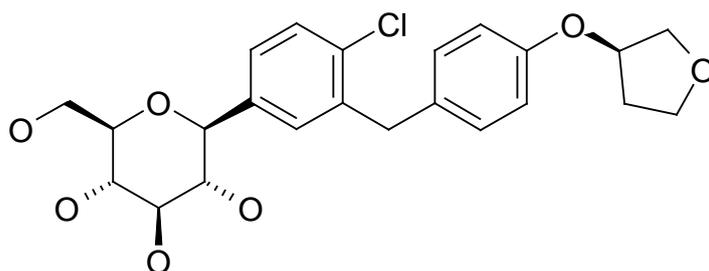
20 1-cloro-2-(4-ciclopentiloxibencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

- 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 se añaden 0,16 ml de yodociclopentano. La mezcla es agitada durante 4 h a 45°C, antes de añadir nuevamente 0,1 g de carbonato de cesio y 0,05 ml de yodociclopentano. Después de agitar
- 25 durante otras 14 h a 45°C se añade solución acuosa de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, el disolvente es eliminado y el residuo es purificado sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).
Rendimiento: 0,23 g (78% del teórico)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 466/468 (Cl) [M+NH₄]⁺
- 30

Por analogía con el Ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos:

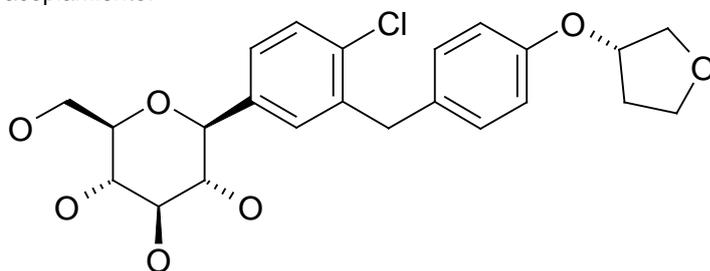
(2) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-bencil]-benceno

- 35 La reacción se lleva a cabo con éster tetrahidrofuran-3-ílico de ácido(*S*)-tolueno-4-sulfónico como coparticipante de acoplamiento.



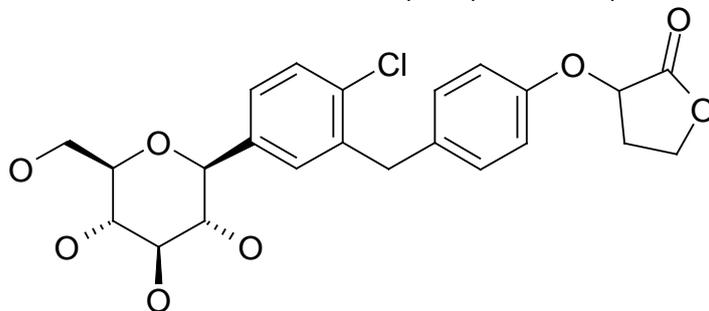
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

- 5 (3) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
 La reacción se lleva a cabo con éster tetrahidrofuran-3-ílico de ácido(S)-tolueno-4-sulfónico como coparticipante de acoplamiento.



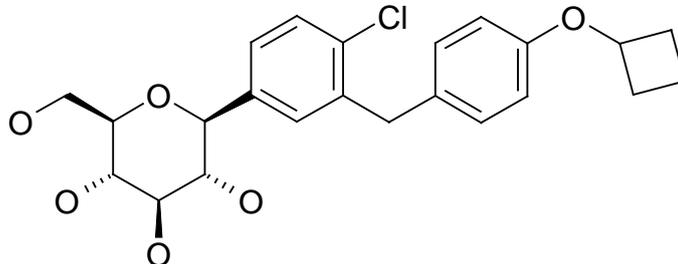
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

- 10 (4) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidrofuran-2-on-3-iloxi)-bencil]-benceno
 La reacción se lleva a cabo con 3-bromobutirolactona como coparticipante de acoplamiento.



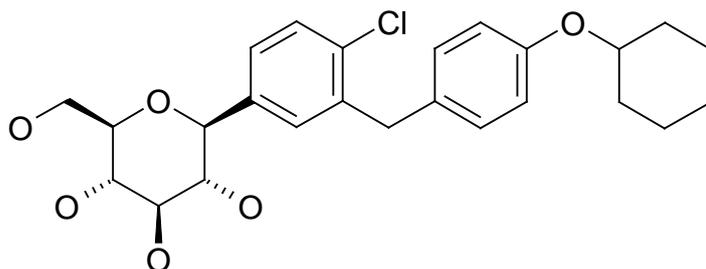
15 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 465/467 (Cl) [M+H]⁺

- (5) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclobutiloxi-bencil)-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 452/454 (Cl) [M+NH₄]⁺

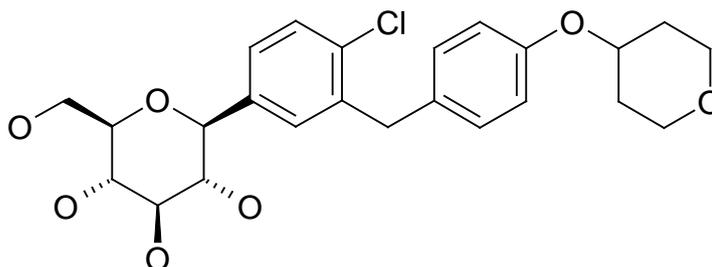
- 20 (6) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 480/482 (Cl) [M+NH₄]⁺

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

5

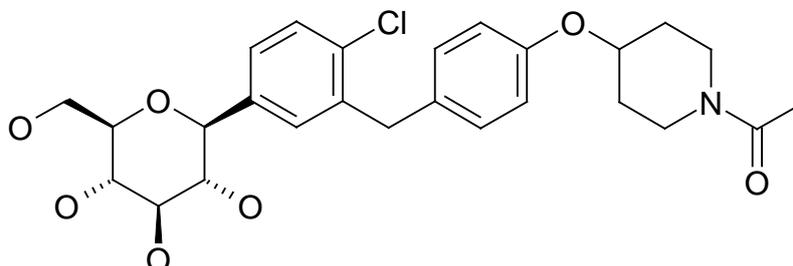


Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 487/489 (Cl) [M+Na]⁺

(8) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno

10

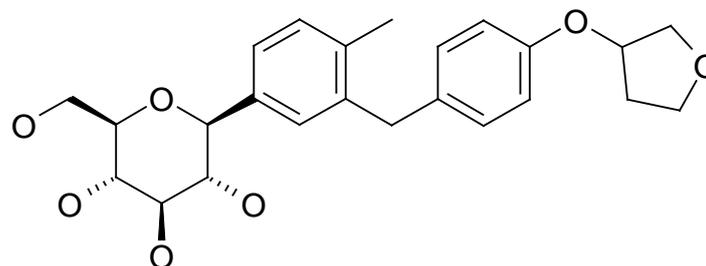
La reacción se lleva a cabo usando 1-acetil-4-metilsulfoniloxi-piperidina como electrófilo.



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

15

Ejemplo 10



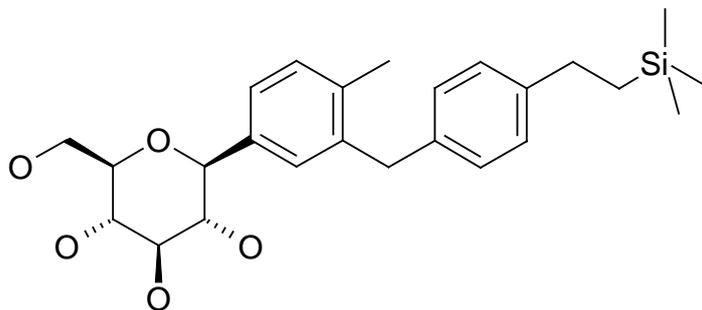
1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno

20 Una mezcla de 0,21 g de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-4-metil-benceno y 0,1 g de hidróxido de paladio al 10% sobre carbono en 3 ml de acetato de etilo es sacudida durante 24 h bajo una presión de hidrógeno de 1 atm a temperatura ambiente. Luego se añade nuevamente la misma cantidad de catalizador y se la sacude durante otras 24 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Después, el catalizador es separado por filtración, el filtrado es concentrado y el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

25

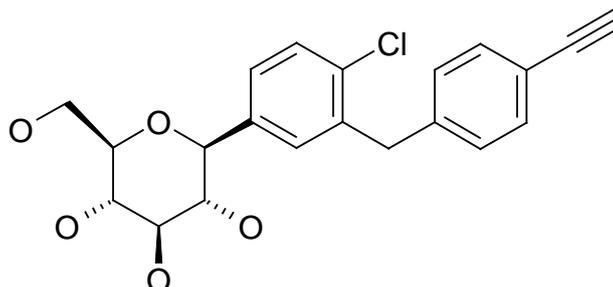
Rendimiento: 0,06 g (49% del teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 448 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 111-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetilsilil-etil)-bencil]-benceno

5 Una mezcla de 0,29 g de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(trimetilsililetinil)-bencil]-benceno y 0,25 g de hidróxido de paladio al 10% sobre carbono en 3 ml de acetato de etilo es sacudida durante 24 h bajo una presión de hidrógeno de 1 atm a temperatura ambiente. Seguidamente se añaden nuevamente 0,2 g de catalizador, y la solución es sacudida durante otras 20 h bajo atmósfera de hidrógeno. Luego el catalizador es separado por filtración, el filtrado es concentrado y el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice

10 (diclorometano/metanol 1:0->5:1).
Rendimiento: 0,08 g (51% del teórico)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 462 [M+NH₄]⁺

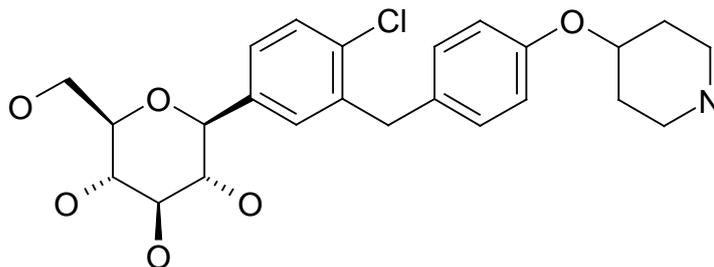
15 Ejemplo 121-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno

20 A una solución de 0,32 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-benceno en 3 ml de dimetilformamida se añaden, bajo argón, 25 mg de yoduro de cobre, 44 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio, 0,30 ml de trietilamina y por último 0,14 ml de trimetilsililacetileno. El matraz es cerrado a estanqueidad y se agita durante 8 h a 90°C. Luego se añaden nuevamente 25 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio y 0,1 ml de trimetilsililacetileno, y la solución es agitada durante otras 10 h a 90°C. A continuación, se añade solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas son secadas

25 sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo es disuelto en 5 ml de metanol y se añaden 0,12 g de carbonato de potasio. La mezcla es agitada durante 1 h a temperatura ambiente y luego es neutralizada con ácido clorhídrico 1 M. Seguidamente es separado por evaporación el metanol, al residuo se añade solución acuosa de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos son secados sobre sulfato de sodio, y el disolvente es eliminado. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice

30 (diclorometano/metanol 1:0->5:1).
Rendimiento: 0,095 g (40% del teórico)
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 406/408 (Cl) [M+NH₄]⁺

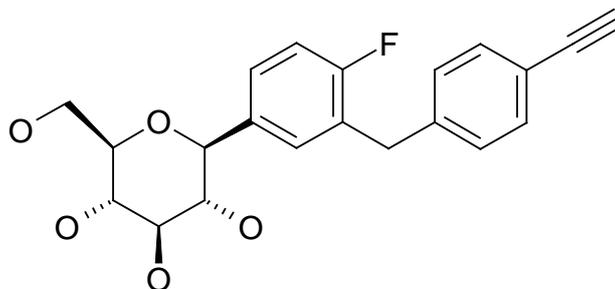
Este compuesto puede obtenerse también de acuerdo con el Ejemplo 14.

Ejemplo 131-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno

5 A una solución de 0,19 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-terc-butiloxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno en 4 ml de diclorometano se añaden 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución es agitada durante 1,5 h a temperatura ambiente y luego diluida con acetato de etilo y se basifica con solución acuosa de carbonato de potasio. La fase orgánica es separada y la acuosa es extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio y el disolvente es eliminado por completo.

Rendimiento: 0,060 g (38% del teórico)

10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 464/466 (Cl) [M+H]⁺

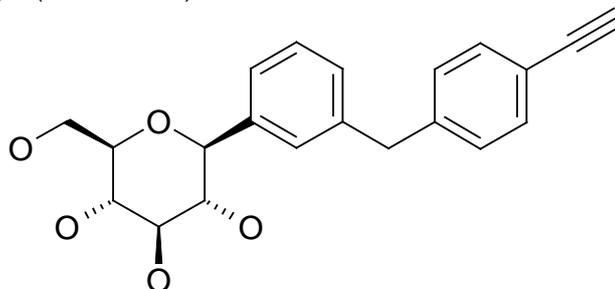
Ejemplo 141-fluoro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno

15 A una solución de 0,23 g de 1-fluoro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(trisisopropilsililetinil-bencil)-benceno en 1,5 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,33 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. La solución es agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Seguidamente se añaden 1 ml de metanol y 1,5 ml de lejía de potasa 4 M y la solución es agitada durante otra hora a temperatura ambiente. La solución es neutralizada con ácido clorhídrico 1 M y luego se separa por evaporación el metanol. Al residuo se añade solución acuosa de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos son secados sobre sulfato de sodio, y el disolvente es eliminado. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 19:1->2:1).

Rendimiento: 0,060 g (49% del teórico)

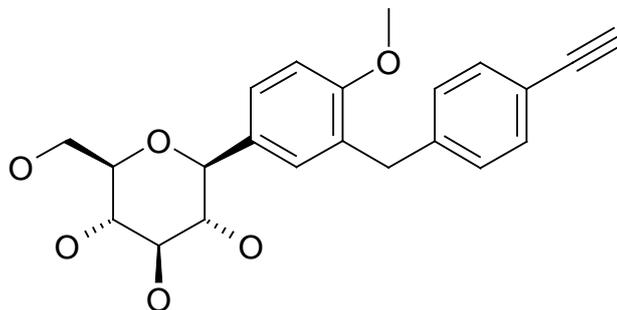
25 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 390 [M+NH₄]⁺

Por analogía con el Ejemplo 14 se obtienen los compuestos siguientes:

(15) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etinil-bencil)-benceno

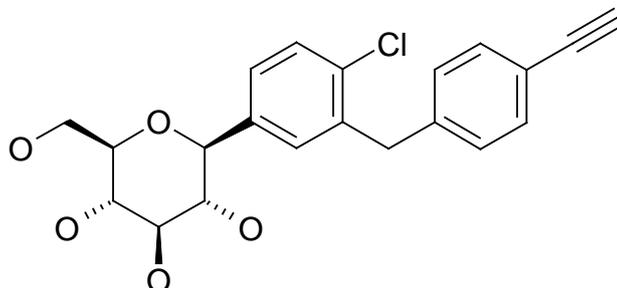
30 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 372 [M+NH₄]⁺

(17) 1-metoxi-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 402 [M+NH₄]⁺

5 El compuesto conforme al Ejemplo (12) (1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno) puede sintetizarse también por analogía con el Ejemplo 14. Es optativa aquí la etapa intermedia, 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno, que se obtiene tras desililación con fluoruro de tetrabutilamonio, sea purificada por recristalización en etanol.

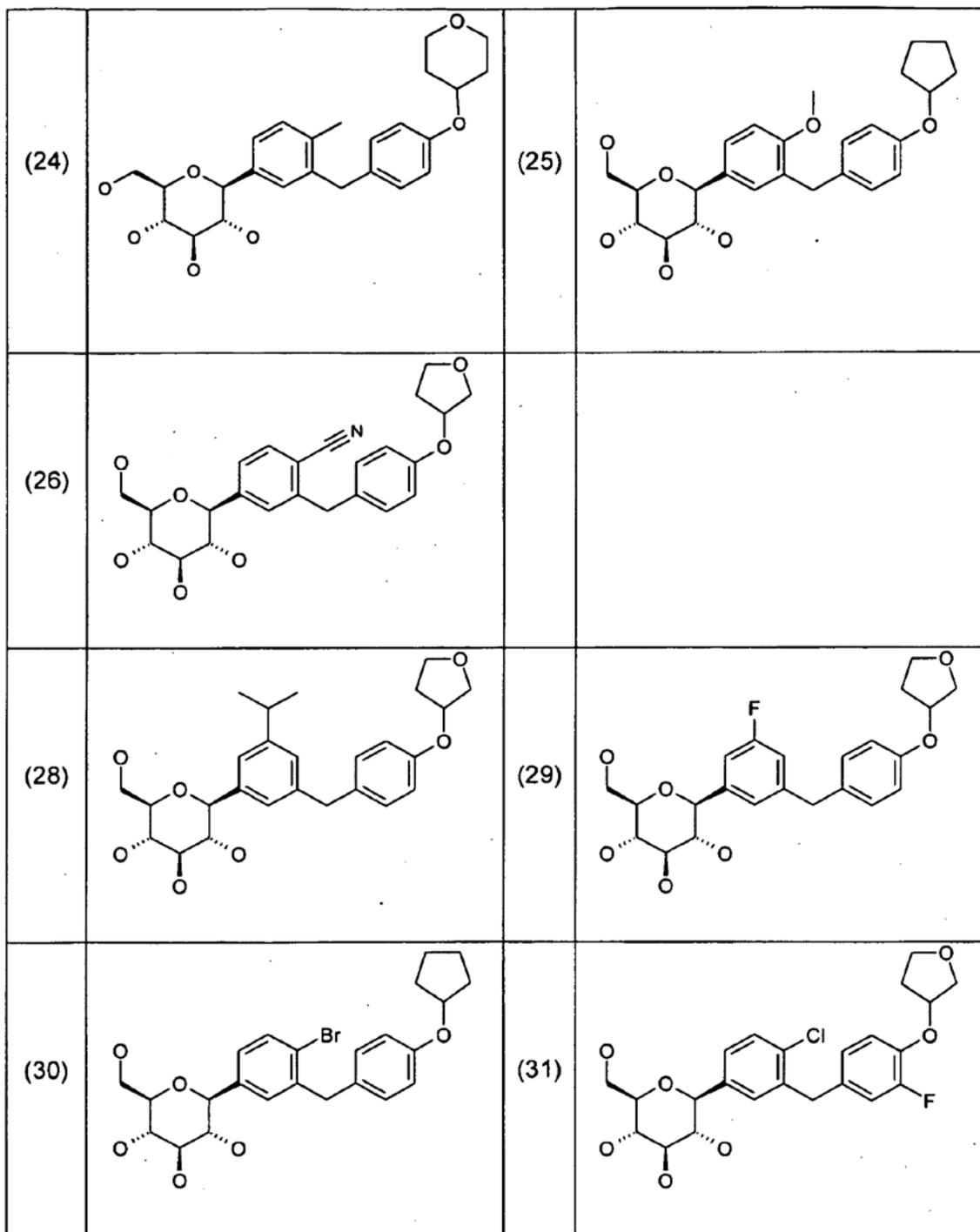


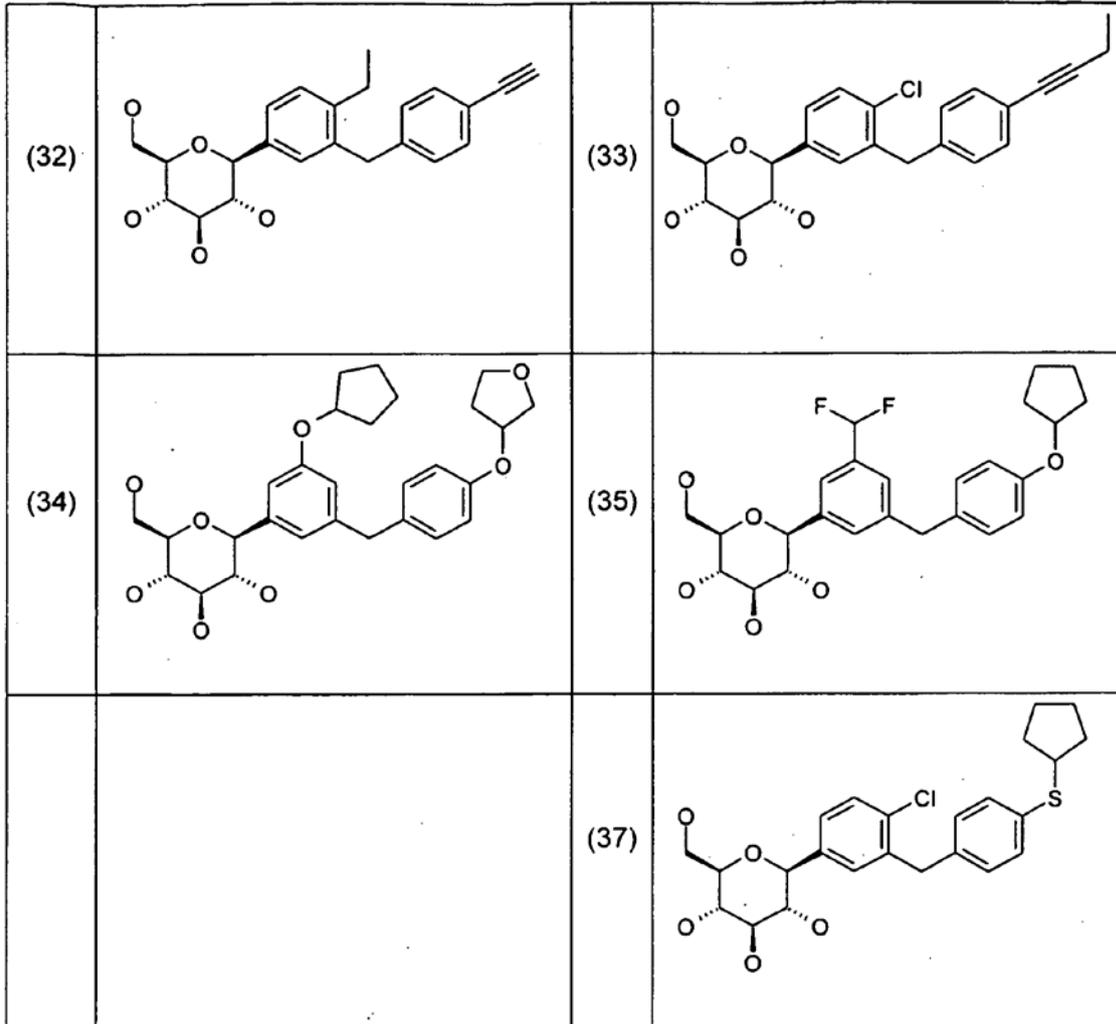
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 406/408 (Cl) [M+NH₄]⁺

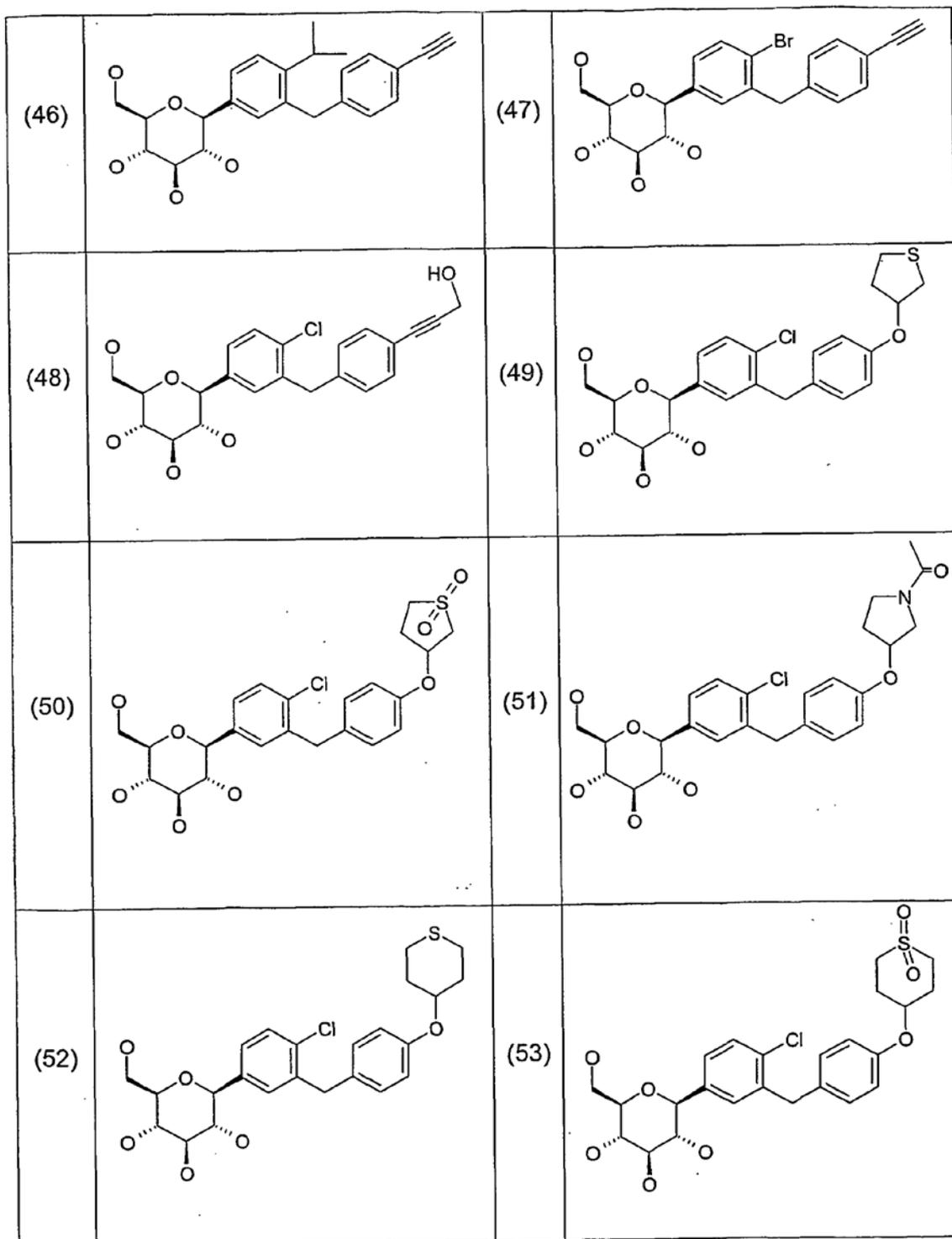
10

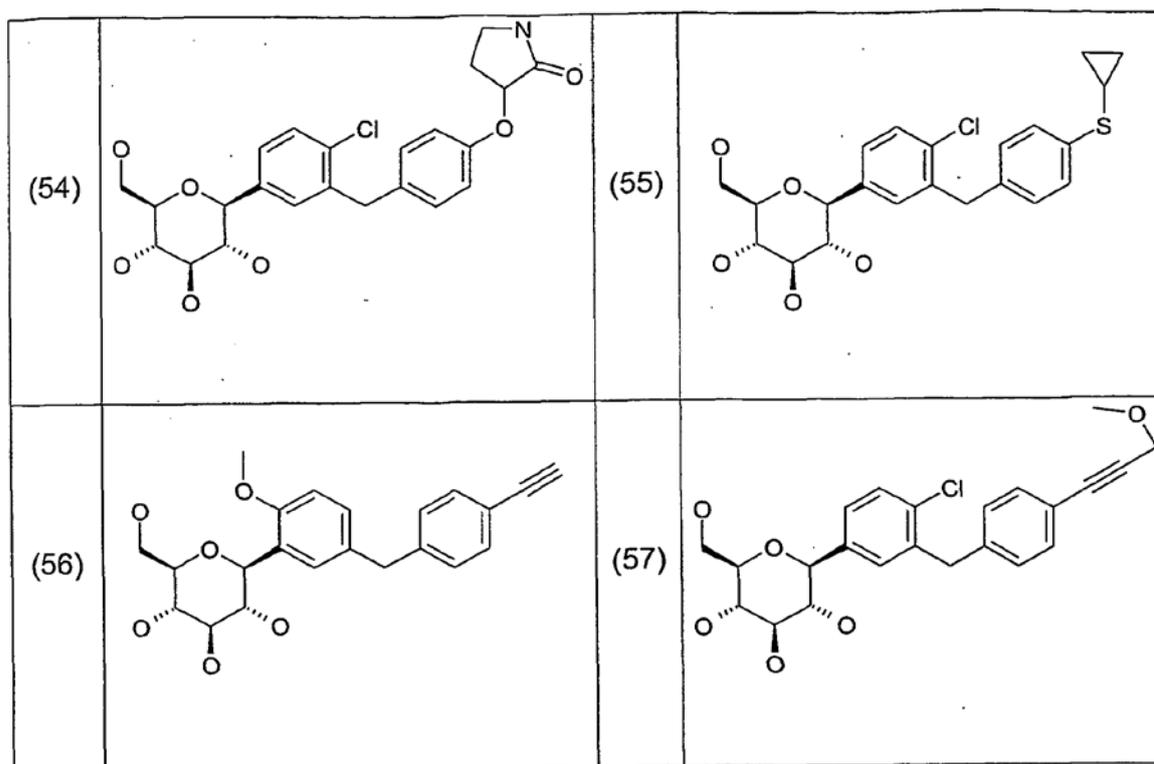
Por analogía con los Ejemplos que anteceden y otros procedimientos conocidos de la bibliografía especializada, se preparan también los compuestos siguientes:

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
(20)		(21)	
(22)		(23)	









En lo que sigue se describen Ejemplos de formas de administración, en las que la expresión "agente activo" significa uno o más compuestos conformes a la invención, incluyendo sus sales. En el caso de una de las combinaciones que se describen con una o varias otras sustancias activas, la expresión "agente activo" comprende también las otras sustancias activas.

Ejemplo A

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

Composición:

1	comprimido contiene:		
15	sustancia activa	100,0	mg
	lactosa	80,0	mg
	almidón de maíz	34,0	mg
	polivinilpirrolidona	4,0	mg
	estearato de magnesio	2,0	mg
		220,0	mg

Procedimiento de preparación:

El agente activo, la lactosa y el almidón son mezclados y humedecidos uniformemente con una solución acuosa de polivinilpirrolidona. Después de haber cribado la masa húmeda (2.0 mm de abertura de malla) y de haberla secado en el armario de secado con soleras a 50°C se procede a tamizarla nuevamente (1.5 mm de abertura de malla) y se añade, mezclándolo, el lubricante. De la mezcla lista para ser prensada se elaboran comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg
 Diámetro: 10 mm, biplano con faceta bilateral
 y muesca de partición por un sola cara.

Ejemplo B

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

Composición:

35	1	comprimido contiene:	
		sustancia activa	150,0 mg
		lactosa pulverizada.	89,0 mg
		almidón de maíz	40,0 mg

ES 2 387 881 T3

ácido coloidal de gel de sílice	10,0	mg
polivinilpirrolidona	10,0	mg
estearato de magnesio	1,0	mg
	300,0	mg

5 Preparación:

La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico es humedecida con una solución acuosa al 20% de polivinilpirrolidona y pasada por un tamiz con 1.5 mm de abertura de malla.

El granulado secado a 45°C es pasado nuevamente por el mismo tamiz y es mezclado con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se elaboran comprimidos por presión.

10

Peso del comprimido:	300	mg
Punzón:	10	mm, plano

15 Ejemplo C

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

Composición:

20	1	cápsula contiene:		
		agente activo	150,0	mg
		almidón de maíz getr.aprox.	180,0	mg
		lactosa pulverizada aprox.	87,0	mg
		estearato de magnesio	3,0	mg
		aprox.	420,0	mg

25

Preparación:

El agente activo es mezclado con los coadyuvantes, pasado por un tamiz de 0,75 mm de abertura de malla y es mezclado homogéneamente en un aparato apropiado.

La mezcla final es envasada en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

30

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

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

Ejemplo D

35 Supositorios con 150 mg de sustancia activa

Composición:

40	1	supositorio contiene:		
		agente activo	150,0	mg
		polietilenglicol 1500	550,0	mg
		polietilenglicol 6000	460,0	mg
		monostearato de polioxietilensorbitano	840,0	mg
			2000,0	mg

45

Preparación:

Después de haber fundido la masa para supositorios, el agente activo es distribuido en ella homogéneamente y la masa fundida es vertida en moldes pre-enfriados.

Ejemplo E

50 Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

55	agente activo	10,0	mg
	ácido clorhídrico 0,01 n c.s.		
	agua bidestilada c.s.p.	2,0	ml

Preparación:

La sustancia activa es disuelta en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, es isotonzada con cloruro de sodio, esterilizada por filtración y vertida en ampollas de 2 ml.

Ejemplo F

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

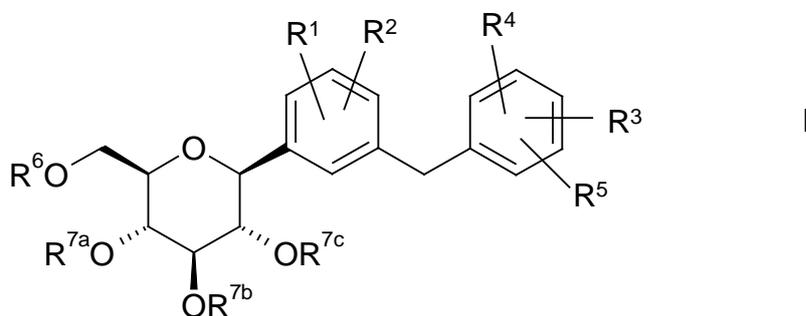
5	agente activo	50,0	mg
	ácido clorhídrico 0,01 n c.s.		
	agua bidestilada c.s.p.	10,0	ml

Preparación:

- 10 La sustancia activa es disuelta en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, es isotonzada con cloruro de sodio, esterilizada por filtración y vertida en ampollas de 10 ml.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo de la fórmula general I



5

en la que

10 R^1 está seleccionado de entre los significados de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-C₁₋₄, alquino-C₂₋₆, alcoxi-C₁₋₄, alqueno-C₂₋₄-alcoxi-C₁₋₄, alquino-C₂₋₄-alcoxi-C₁₋₄, metilo sustituido por 1 a 3 átomos de flúor, etilo sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, metoxi sustituido por 1 a 3 átomos de flúor, etoxi sustituido por 1 a 5 átomos de flúor, alquilo-C₁₋₄ sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi-C₁₋₃, alcoxi-C₂₋₄ sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi-C₁₋₃, alqueno-C₂₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo-C₁₋₃, cicloalquiloxi-C₃₋₇, cicloalquil-C₃₋₆-alcoxi-C₁₋₃, cicloalqueno-C₅₋₇, hidroxilo, amino, nitro o ciano, en donde en los grupos cicloalquilo-C₅₋₆ un grupo metileno puede estar reemplazado por O,

15 R^2 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo-C₁₋₄, alcoxi-C₁₋₄, ciano o nitro, pudiendo el grupo alquilo o alcoxi estar sustituido una o varias veces por flúor, y

20 R^3 está seleccionado de entre los significados tri-(alquil-C₁₋₄)silil-alquilo-C₁₋₆, alquino-C₂₋₆-1-ilo, alqueno-C₂₋₆-1-ilo, amino, alquil-C₁₋₃-amino, di-(alquil-C₁₋₃)amino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-on-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-on-1-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-on-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil-C₁₋₃)piperazin-1-ilo, nitro, cicloalquil-C₃₋₇-oxi, cicloalqueno-C₅₋₇-oxi, cicloalquil-C₃₋₇-sulfanilo, cicloalquil-C₃₋₇-sulfinilo, cicloalquil-C₃₋₇-sulfonilo, cicloalqueno-C₅₋₇-sulfanilo, cicloalqueno-C₅₋₇-sulfinilo y cicloalqueno-C₅₋₇-sulfonilo,

25 pudiendo los antedichos grupos alquino y alqueno estar sustituidos una o varias veces por flúor o cloro, preferiblemente por flúor, y

30 pudiendo los antedichos grupos alquino y alqueno estar sustituidos una o dos veces por restos L1 iguales o diversos;

35 pudiendo los antedichos anillos de cicloalquilo y cicloalqueno estar sustituidos, independientemente el uno del otro, una o dos veces por sustituyentes elegidos de entre flúor y alquilo-C₁₋₃, y

40 pudiendo en los antedichos anillos de cicloalquilo y cicloalqueno estar uno o dos grupos de metileno reemplazados, independientemente el uno del otro, por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^N, preferiblemente O, CO, S, SO₂ o NR^N, de manera muy particularmente preferida por O o CO,

45 R^4, R^5 independientemente el uno del otro, significan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, metilo o metoxi sustituido por 1 a 3 átomos de flúor,

50 R^N significa H, alquilo-C₁₋₄, alquil-C₁₋₄-carbonilo o alquil-C₁₋₄-sulfonilo,

55 L1 independientemente el uno del otro, están seleccionados de entre el grupo consistente en hidroxilo, ciano, nitro-, cicloalquilo-C₃₋₇, aril-, heteroaril-, alquil-C₁₋₄-carbonilo-, arilcarbonilo-, heteroarilcarbonilo-, aminocarbonilo-, alquil-C₁₋₄-aminocarbonilo-, di-(alquil-C₁₋₃)aminocarbonilo-, pirrolidin-1-ilcarbonilo-, piperidin-1-ilcarbonilo-, morfolin-4-il-carbonilo, arilaminocarbonilo-, heteroarilaminocarbonilo-, alcoxi-C₁₋₄-carbonilo-, aril-alcoxi-C₁₋₃-carbonilo-, heteroaril-alcoxi-C₁₋₃-carbonilo-, alquil-C₁₋₄-oxi-, ariloxi-, heteroariloxi-, alquil-C₁₋₄-sulfanilo-, arilsulfanilo-, heteroarilsulfanilo-, alquil-C₁₋₄-sulfinilo-, arilsulfinilo-, heteroarilsulfinilo-, alquil-C₁₋₄-sulfonilo-, arilsulfonilo- y heteroarilsulfonilo-; y

L2 independientemente el uno del otro, están seleccionados de entre el grupo consistente en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-C₁₋₃, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi-C₁₋₃, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciano; y

60 R^6 significa hidrógeno, (alquil-C₁₋₆)oxicarbonilo o alquil-C₁₋₆-carbonilo,

R^{7a} ,
 R^{7b} , R^{7c} significan hidrógeno,

5 debiendo entenderse por los grupos arilo mencionados en la definición de los restos antedichos, grupos fenilo o naftilo, que pueden estar sustituidos, independientemente el uno del otro, una o dos veces por restos L2 iguales o diversos; y

10 debiendo entenderse por los grupos heteroarilo mencionados en la definición de los restos antedichos, un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tetrazolilo,

o bien entenderse un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en el que uno o dos grupos metino están reemplazados por átomos de nitrógeno,

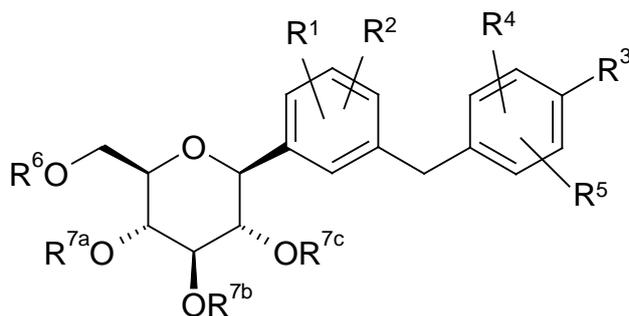
15 o bien entenderse un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en el que uno a tres grupos metino están reemplazados por átomos de nitrógeno,

pudiendo los grupos heteroarilo mencionados en lo que antecede, estar sustituidos, independientemente el uno del otro, una o dos veces por restos L2 iguales o diversos;

20 en los que, en cuanto no se indique lo contrario, los grupos alquilo mencionados en lo que antecede pueden ser de cadena recta o estar ramificados,

sus tautómeros, sus estéreoisómeros, sus mezclas y sus sales.

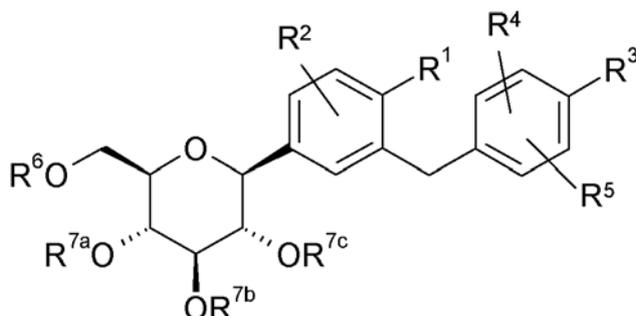
25 2. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo de la fórmula general I.2



I.2

30 en la que los restos R^1 a R^6 y R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} están definidos como en la reivindicación 1.

3. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo de la fórmula general I.2c



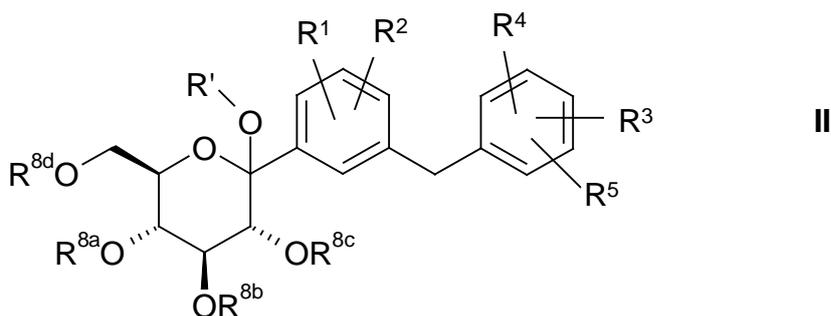
I.2c

35 en la que los restos R^1 a R^6 y R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} están definidos como en la reivindicación 1.

40 4. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque el grupo R^1 está seleccionado de entre los significados hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi.

5. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizados porque el grupo R¹ está seleccionado de entre los significados metilo y cloro.
6. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el grupo R³ está seleccionado de entre los significados tri-(alquil-C₁₋₄)silil-alquilo-C₁₋₆, alquín-C₂₋₆-1-ilo, alquén-C₂₋₆-1-ilo, cicloalquil-C₃₋₇-oxi, cicloalquenil-C₅₋₇-oxi, cicloalquil-C₃₋₇-sulfanilo, cicloalquenil-C₅₋₇-sulfanilo, y en donde en los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos grupos de metileno pueden estar reemplazados, independientemente el uno del otro, por O, CO, S, SO₂ o NR^N, en particular O o CO, y L1 y R^N están definidos como en la reivindicación 1.
7. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el grupo R³ está seleccionado de entre los significados trimetilsililetilo, etinilo, 1-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, terc.-butiletinilo, 2-hidroxi-prop-2-iletinilo, 2-metoxi-prop-2-iletinilo, 3-hidroxi-1-propin-1-ilo, 3-metoxi-1-propin-1-ilo, etenilo, 1-propenilo, 1-butenilo, terc.-butiletinilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuraniloxi, tetrahidrotiofeniloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiofeniloxi, tetrahidropiraniloxi, tetrahidrotiopiraniloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiopiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi, piperidiniloxi, piperidinoniloxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidinon-3-iloxi, tetrahidrofuranil-sulfanilo, ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo, ciclopentilsulfanilo y ciclohexilsulfanilo, en donde el grupo -NH- en un anillo piperidinilo, piperidinonilo, pirrolidinilo o pirrolidinonilo puede estar sustituido con alquilo-C₁₋₃ o acetilo.
8. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el grupo R³ está seleccionado de entre los significados trimetilsililetilo, etinilo, 2-hidroxi-prop-2-iletinilo, 2-metoxi-prop-2-iletinilo, 3-hidroxi-1-propin-1-ilo, 3-metoxi-1-propin-1-ilo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi y N-acetilpiperidin-4-iloxi.
9. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el grupo R³ está seleccionado de entre los significados etinilo, trimetilsililetilo, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi y tetrahidropiran-4-iloxi.
10. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque el resto R² significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, ciano, nitro o metilo sustituido por 1 a 3 átomos de flúor.
11. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a la reivindicación 10, caracterizados porque el resto R² significa hidrógeno o metilo.
12. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizados porque los restos R⁴ y/o R⁵, independientemente uno de otro, significan hidrógeno o flúor.
13. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a la reivindicación 12, caracterizados porque el resto R⁴ significa hidrógeno.
14. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a la reivindicación 12, caracterizados porque el resto R⁵ significa hidrógeno.
15. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizados porque el resto R⁶ significa hidrógeno.
16. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 10, caracterizados porque el resto R^N significa H, metilo, etilo o acetilo.
17. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizados porque el resto L1 está seleccionado del grupo consistente en hidroxilo-, ciano-, cicloalquilo-C₃₋₆, alquil-C₁₋₄-carbonil-, aminocarbonil-, alquil-C₁₋₄-aminocarbonil-, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonil-, pirrolidin-1-ilcarbonil-, piperidin-1-ilcarbonil-, morfolin-4-ilcarbonilo, alcoxi-C₁₋₄-carbonil-, alquil-C₁₋₄-oxi-, alquil-C₁₋₄-sulfanil-, alquil-C₁₋₄-sulfinil- y alquil-C₁₋₄-sulfonil-.
18. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizados porque el resto L1 está seleccionado del grupo consistente en hidroxilo-, alquil-C₁₋₄-oxi- y alquil-C₁₋₄-sulfanil-.
19. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizados porque el resto L1 está seleccionado del grupo de los compuestos (1) a (8), (10) a (15) y (17):
 (1) 1-cloro-2-(4-ciclopentiloxibencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno
 (2) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno

- (3) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
 (4) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidrofuran-2-on-3-iloxi)-bencil]-benceno
 (5) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclobutiloxi-bencil)-benceno
 5 (6) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclohexiloxi-bencil)-benceno
 (7) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-bencil]-benceno
 (8) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno
 (10) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno
 (11) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-4-metil-3-[4-(2-trimetilsilil-etil)-bencil]-benceno
 10 (12) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno
 (13) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(piperidin-4-iloxi)-bencil]-benceno
 (14) 1-flúor-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno
 (15) 1-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etinil-bencil)-benceno
 (17) 1-metoxi-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno
- 15 20. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a la reivindicación 19, caracterizados porque el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo es el compuesto (2):
 (2) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno.
21. Derivados de benceno sustituidos por glucopiranosilo conforme a la reivindicación 19, caracterizados porque el derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo es el compuesto (3):
 20 (3) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno.
22. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos conforme a al menos una de las reivindicaciones 1 a 21 con ácidos inorgánicos u orgánicos.
 25
23. Medicamento que contiene un compuesto conforme a al menos una de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible conforme a la reivindicación 22 junto a eventualmente uno o varios portadores y/o diluyentes inertes.
 30
24. Uso de por lo menos un compuesto conforme a al menos una de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible conforme a la reivindicación 22 para la preparación de un medicamento apropiado para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades del metabolismo, seleccionado del grupo consistente en Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, complicaciones diabéticas, azidosis metabólica o cetosis, hipogluceemia reactiva, hiperinsulinemia, trastornos del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico,
 35 dislipidemias de diversa génesis, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, adiposidad, hipertensión arterial, fallo cardiaco crónico, edema, hiperuricemia.
25. Uso según la reivindicación 24, caracterizado porque la enfermedad del metabolismo se selecciona del grupo consistente en Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 y complicaciones diabéticas.
 40
26. Uso de por lo menos un compuesto conforme a al menos una de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible conforme a la reivindicación 22 para la preparación de un medicamento para la inhibición del cotransportador de glucosa SGLT2, dependiente del sodio.
 45
27. Uso de por lo menos un compuesto conforme a al menos una de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible conforme a la reivindicación 22 para la preparación de un medicamento para evitar la degeneración de células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o reestablecer la funcionalidad de células beta pancreáticas.
 50
28. Uso de por lo menos un compuesto conforme a al menos una de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible conforme a la reivindicación 22 para la preparación de diuréticos y/o antihipertensores.
29. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I conformes a las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II



en la que

5 R' significa H, alquilo-C₁₋₄, (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxi-carbonilo, arilcarbonilo o aril-(alquil-C₁₋₃)-
 carbonilo, pudiendo los grupos alquilo o arilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos,
 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre el grupo de hidrógeno, (alquil-
 C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxi-carbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, o un grupo bencilo o un
 grupo R^aR^bR^cSi o un grupo cetal o acetal, pudiendo en cada caso dos restos vecinales R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}
 10 formar un grupo cetal o acetal cíclico o un puente 1,2-di(alcoxi-C₁₋₃)-1,2-di(alquil-C₁₋₃)-etileno, formando el
 mencionado puente de etileno juntamente con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono
 correspondientes del anillo de piranosa un anillo de dioxano sustituido, pudiendo los grupos alquilo, arilo y/o
 bencilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos o alcoxi-C₁₋₃ y los grupos bencilo estar sustituidos
 también por un grupo di-(alquil-C₁₋₃)amino; y R^a, R^b, R^c independientemente el uno del otro, significan alquilo-
 C₁₋₄, arilo o aril-alquilo-C₁₋₃, pudiendo los grupos arilo o alquilo estar sustituidos una o varias veces por
 15 halógenos;

debiendo entenderse por los grupos arilo mencionados en la definición de los restos antedichos, grupos fenilo o
 naftilo, preferentemente grupos fenilo;

20 y R¹ a R⁵ poseen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 21, es transformado mediante un agente
 reductor, en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted, siendo los eventualmente existentes grupos protectores
 separados simultánea o posteriormente;

en caso deseado, un compuesto así obtenido de la fórmula general I, en la que R⁶ representa un átomo de
 hidrógeno, es transformado, mediante acilación, en un correspondiente compuesto de acilo de la fórmula general I,
 y/o

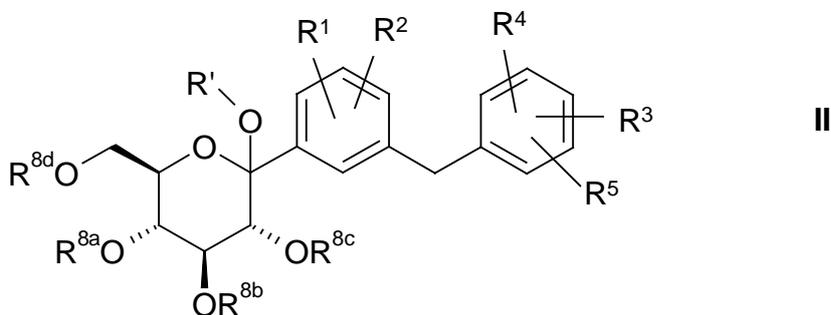
25 en caso necesario, un resto protector utilizado en una de las reacciones descritas en lo que antecede, vuelve a ser
 separado y/o

en caso deseado, un compuesto así obtenido de la fórmula general I es dividido en sus estereoisómeros y/o

en caso deseado, un compuesto así obtenido de la fórmula general I es transformado en sus sales, en particular en
 sus sales fisiológicamente compatibles para su aplicación farmacéutica.

30 30. Procedimiento conforme a la reivindicación 29, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general II se
 obtiene conforme al procedimiento descrito en la reivindicación 31 ó 32.

31. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general II



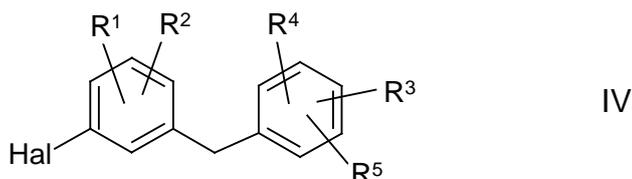
35 en la que

40 R' significa H, alquilo-C₁₋₄, (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxicarbonilo,
 arilcarbonilo o arilo-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, pudiendo los grupos alquilo o arilo estar sustituidos una o varias
 veces por halógenos;

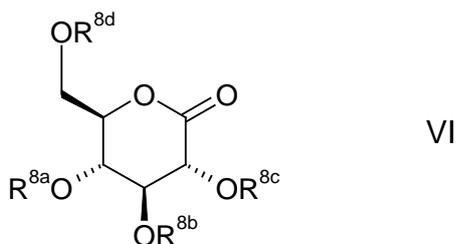
R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre el grupo de hidrógeno, (alquil-
 C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxi-carbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, o un grupo bencilo o un
 grupo R^aR^bR^cSi o un grupo cetal o acetal, pudiendo en cada caso dos restos vecinales R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}
 formar un grupo cíclico cetal o acetal o un puente 1,2-di(alcoxi-C₁₋₃)-1,2-di(alquil-C₁₋₃)-etileno, formando el

mencionado puente de etileno juntamente con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono correspondientes del anillo de piranosa un anillo de dioxano sustituido, y pudiendo los grupos alquilo, arilo y/o bencilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos o alcoxi-C₁₋₃ y los grupos bencilo estar sustituidos también por un grupo di-(alquil-C₁₋₃)amino; y

5 R^a, R^b, R^c independientemente el uno del otro, significan alquilo-C₁₋₄, arilo o aril-alquilo-C₁₋₃, pudiendo los grupos arilo o alquilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos; debiendo entenderse por los grupos arilo mencionados en la definición de los restos que se nombran en lo que antecede, grupos fenilo o naftilo, preferentemente grupos fenilo; y R¹ a R⁵ poseen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 21 o que antecede y en lo que sigue, en el que se adiciona un compuesto organometálico (V), obtenible por intercambio de halógeno y metal o por inserción de un metal en el enlace carbono-halógeno de un compuesto halógeno-bencilbenceno de la fórmula general IV



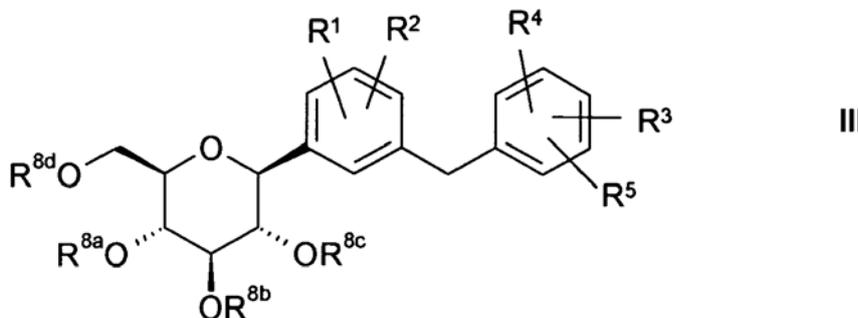
15 en la que Hal significa Cl, Br e I y R¹ a R⁵ están definidos tal como lo están en lo que antecede y en lo que sigue, y eventualmente mediante una subsiguiente transmetalización, a una gluconolactona de la fórmula general VI



20 en la que R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} están definidos tal como se los define en lo que antecede, y seguidamente el aducto obtenido se hace reaccionar con agua o un alcohol R'-OH, en el que R' significa alquilo-C₁₋₄ eventualmente sustituido, en presencia de un ácido, y opcionalmente el producto obtenido en la reacción con agua, en el que R' significa H, es transformado en una reacción subsiguiente con un agente de acilación en el producto de la fórmula II, en la que R' significa (alquil-C₁₋₁₈)-carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo o aril-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, que puede estar sustituido tal como se indica.

30 32. Procedimiento conforme a la reivindicación 31, caracterizado porque el compuesto organometálico (V) es un compuesto de litio o magnesio.

33. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I conformes a las reivindicaciones 1 a 21, en la que R⁶ significa hidrógeno, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de la fórmula general III



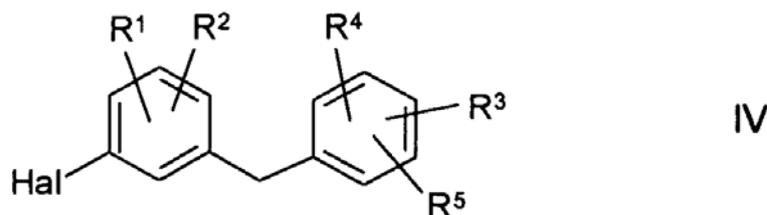
35 en la que

40 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre el grupo de hidrógeno, (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxi-carbonilo, arilcarbonilo

- 5 y aril-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, pero al menos uno de los restos R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} no significa hidrógeno, o un grupo bencilo o un grupo R^aR^bR^cSi o un grupo cetal o acetal, pudiendo en cada caso dos restos vecinales R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} formar un grupo cetal o acetal cíclico o un puente 1,2-di(alcoxi-C₁₋₃)-1,2-di(alquil-C₁₋₃)-etileno, formando el mencionado puente de etileno juntamente con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono correspondientes del anillo de piranosa un anillo de dioxano sustituido, y pudiendo los grupos alquilo, arilo y/o bencilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos o alcoxi-C₁₋₃ y los grupos bencilo estar sustituidos también por un grupo di-(alquil-C₁₋₃)amino; y
- 10 R^a, R^b, R^c independientemente el uno del otro, significan alquilo-C₁₋₄, arilo o aril-alquilo-C₁₋₃, pudiendo los grupos arilo o alquilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos;
- 15 debiendo entenderse por los grupos arilo mencionados en la definición de los restos antedichos, grupos fenilo o naftilo, preferentemente grupos fenilo;
- y R¹ a R⁵ poseen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 21, y en caso deseado, un compuesto así obtenido de la fórmula general I, en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, es transformado, mediante acilación, en un correspondiente compuesto de acilo de la fórmula general I,
- 20 y/o en caso necesario, un resto protector utilizado en una de las reacciones descritas en lo que antecede, vuelve a ser separado y/o en caso deseado, un compuesto así obtenido de la fórmula general I es dividido en sus estereoisómeros y/o en caso deseado, un compuesto así obtenido de la fórmula general I es transformado en sus sales, en particular en sus sales fisiológicamente compatibles para su aplicación farmacéutica.

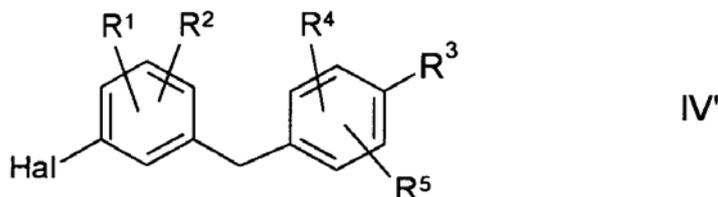
34. Procedimiento conforme a la reivindicación 33, caracterizado porque el compuesto de la fórmula III se obtiene mediante un procedimiento conforme a la reivindicación 29 ó 30.

- 25 35. Compuesto de la fórmula general IV



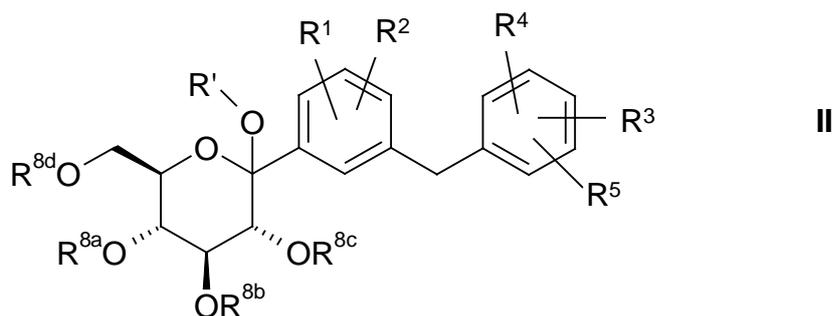
- 30 en la que Hal significa cloro, bromo o yodo, y R¹ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo, ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo o ciclohexiloxilo; y R² significa hidrógeno o metilo; y R³ está seleccionado de trimetilsililetilo, etinilo, 2-hidroxi-prop-2-iletinilo, 2-metoxi-prop-2-iletinilo, 3-hidroxi-1-propin-1-ilo, 3-metoxi-1-propin-1-ilo, ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-4-ilo, N-metilpiperidin-4-ilo y N-acetilpiperidin-4-ilo; y
- 35 R⁴ significa hidrógeno o flúor; y R⁵ significa hidrógeno o flúor.

- 40 36. Compuesto de la fórmula IV conforme a la reivindicación 35, caracterizado por la fórmula



- 45 en la que Hal significa cloro, bromo o yodo y los restos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están definidos como en la reivindicación 35.

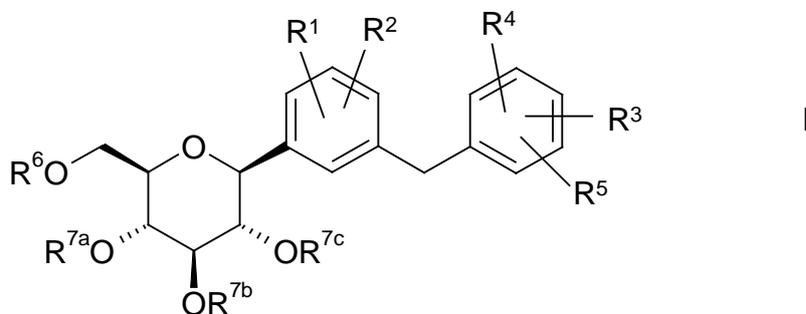
37. Compuesto de la fórmula general II



en la que

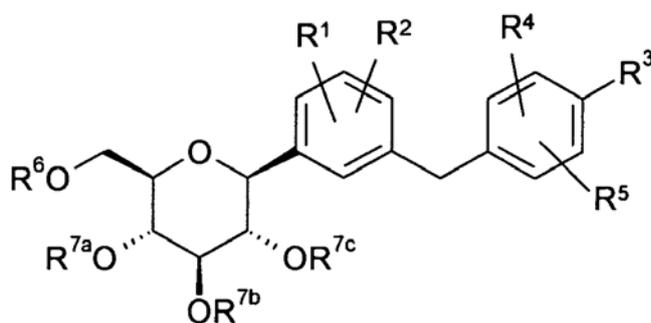
- 5 R¹ significa H, alquilo-C₁₋₄, (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo o arilo-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, pudiendo los grupos alquilo o arilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos;
- 10 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, independientemente el uno del otro, se seleccionan entre el grupo de hidrógeno, (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxi-carbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, o un grupo bencilo o un grupo R^aR^bR^cSi o un grupo cetal o acetal, pudiendo en cada caso dos restos vecinales R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} formar un grupo cíclico cetal o acetal o un puente 1,2-di(alcoxi-C₁₋₃)-1,2-di(alquil-C₁₋₃)-etileno, formando el mencionado puente de etileno juntamente con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono correspondientes del anillo de piranosa un anillo de dioxano sustituido, y pudiendo los grupos alquilo, arilo y/o bencilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos o alcoxi-C₁₋₃ y los grupos bencilo estar sustituidos también por un grupo di-(alquil-C₁₋₃)amino; y
- 15 R^a, R^b, R^c independientemente el uno del otro, significan alquilo-C₁₋₄, arilo o aril-alquilo-C₁₋₃, pudiendo los grupos arilo o alquilo estar sustituidos una o varias veces por halógenos; debiendo entenderse por los grupos arilo mencionados en la definición de los restos antedichos, grupos fenilo o naftilo, preferentemente grupos fenilo;
- 20 y R¹ a R⁵ están definidos como en una o varias de las reivindicaciones 1 a 14.

38. Derivados de bencilo sustituidos por glucopiranosilo de la fórmula general I



- 25 en la que R¹ a R⁵ están definidos como en una o varias de las reivindicaciones 1 a 21 y R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, independientemente uno del otro, poseen un significado seleccionado del grupo (alquil-C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil-C₁₋₁₈)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil-C₁₋₃)-carbonilo, L2, independientemente uno del otro, está seleccionado del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-C₁₋₃, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi-C₁₋₃, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciano; y
- 30 en donde bajo la definición de los grupos arilo mencionados en los restos precedentemente mencionados, se han de entender grupos fenilo o naftilo, los cuales, independientemente uno del otro, pueden estar sustituidos, una o dos veces, con restos L2 iguales o diversos; y
- 35 en donde, si no se mencionó otra cosa, los grupos alquilo precedentemente mencionados pueden ser de cadena recta o ramificados, sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

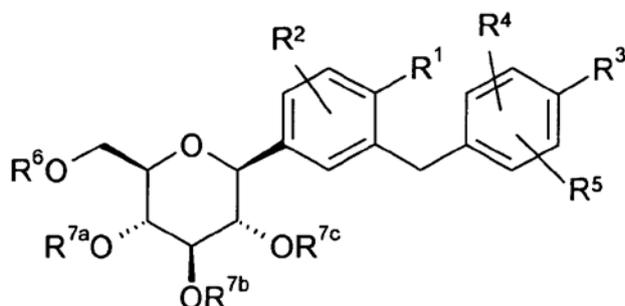
39. Derivados de bencilo sustituidos por glucopiranosilo conforme a la reivindicación 38, caracterizados por la fórmula 1.2



I.2

en la que R^1 a R^5 y R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} están definidos como en la reivindicación 38.

- 5 40. Derivados de bencilo sustituidos por glucopiranosilo conforme a la reivindicación 38, caracterizados por la fórmula 1.2c



I.2c

en la que R^1 a R^5 y R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} están definidos como en la reivindicación 38.

- 10 41. Medicamento que presenta un compuesto conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo, así como al menos una sustancia activa seleccionada del grupo de los antidiabéticos, eventualmente junto a uno o varios portadores y/o diluyentes inertes.
- 15 42. Medicamento que presenta un compuesto conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo, seleccionado del grupo inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1, sustancias que ejercen influencia sobre la producción desregulada de glucosa en el hígado, como por ejemplo inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o de la fructosa-1,6-bis-fosfatasa, de la glucógenofosforilasa, antagonistas del receptor de glucagon e inhibidores de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa, de la glucógeno-sintasa-quinasa o de la piruvato-dehidroquinasa, reductores de lípidos tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, fibratos, ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT o inhibidores de la reabsorción del colesterol, sustancias ligantes de ácidos biliares, inhibidores del transporte ileal de ácidos biliares, compuestos que aumentan el HDL como por ejemplo inhibidores de CETP o reguladores de ABC1 o agentes activos para el tratamiento de la obesidad, tal como, por ejemplo, Sibutramina o tetrahidrolipstatina, Dexfenfluramina, Axokina, antagonistas del receptor de Cannabinoide1, antagonistas del receptor de MCH-1, agonistas del receptor de MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o agonistas de $\beta 3$ y agonistas del receptor de 5HT2c, eventualmente junto a uno o varios portadores y/o diluyentes inertes.
- 30 43. Medicamento que presenta un compuesto conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo, seleccionado del grupo de los medicamentos que influyen en la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca crónica o la aterosclerosis como por ejemplo antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, bloqueadores β , antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor adrenérgico alfa-2, inhibidores de la endopeptidasa neutral, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros, o combinaciones de éstos, eventualmente junto a uno o varios portadores y/o diluyentes inertes.
- 35 44. Medicamento conforme a la reivindicación 43, caracterizado porque la sustancia activa está seleccionada del del grupo de antagonistas de receptores de angiotensina II seleccionados del grupo consistente en Candesartan Cilexetil, Losartan potásico, Eprosartan Mesilato, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, Olmesartan, Medoxomil, Tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701.
- 40 45. Medicamento que presenta un compuesto conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo, así como al menos una sustancia activa seleccionada del grupo de inhibidores de la síntesis del ácido úrico y uricosúrica, eventualmente junto a uno o varios portadores y/o diluyentes inertes.
- 45

5 46. Medicamento que presenta un compuesto conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de este tipo, así como al menos una sustancia activa seleccionada del grupo de antagonistas de receptores de GABA, bloqueadores del canal del Na, topiramato, inhibidores de proteinaquinasa C, inhibidores del producto final de glucación avanzada o inhibidores de la aldosa reductasa, eventualmente junto a uno o varios portadores y/o diluyentes inertes.

10 47. Medicamento conforme a una de las reivindicaciones 41 a 46, caracterizado porque el compuesto de acuerdo con la invención o su sal fisiológicamente compatible y la sustancia activa adicional a combinar con ello se presentan juntos en una forma de administración o separados en dos formas de administración iguales o diferentes.