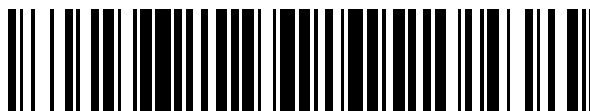


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 240**

51 Int. Cl.:

C07H 7/04 (2006.01)

C07H 7/06 (2006.01)

C07D 309/10 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09729525 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **15.12.2010 EP 2260051**

54 Título: **Derivados de glucopiranosido**

30 Prioridad:

07.04.2008 DE 102008017590

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.01.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**TSAKLAKIDIS, CHRISTOS y
BEIER, NORBERT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

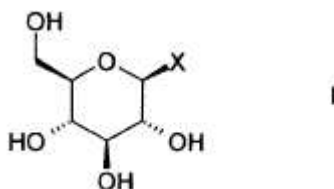
ES 2 394 240 T3

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

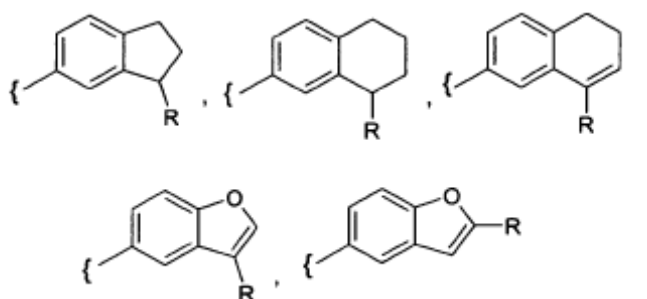
Derivados de glucopiranosido

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I

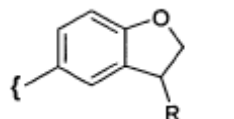


5 donde

X significa



o



10 en cuyo caso el anillo aromático de 6 miembros puede ser mono- o bisustituido por Hal, OR⁵, NR⁵R⁶, CN, COOR⁵, CONR⁵R⁶, -COA, NR⁵COR⁶ y/o NR⁵SO₂A,

R significa Carb, Ar o Het,

R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H o A,

Carb significa cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

15 Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o mono-, bi-, tri-, tetra- o pentasustituidos por Hal, A, bencilo, OR⁵, NR⁵R⁶, NO₂, CN, CONR⁵R⁶, NR⁵COA, OCOA, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂A, CHO, COA, SO₂NR⁵R⁶, S(O)_pA y/o -(CR⁵R⁶)_m-COOR⁵,

20 Het significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono- bi- o trisustituido por Hal, A, bencilo, OR⁵, NR⁵R⁶, NO₂, CN, CONR⁵R⁶, NR⁵COA, OCOA, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂A, CHO, COA, SO₂NR⁵R⁶, S(O)_pA, -(CR⁵R⁶)_m-COOR⁵, =S, =NR¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos CH₂- independientemente entre sí pueden estar reemplazados por O, S, SO, SO₂, NR⁵, -C=C- y/o por grupos -CH=CH y/o donde incluso 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl, o cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

25 Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1, 2 o 3,

p significa 0, 1 o 2,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 El objeto fundamental de la invención es encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellas que pueden usarse para preparar medicamentos.

Se encontró que los compuestos de la fórmula I y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que una buena compatibilidad. Presentan propiedades inhibitorias de SGLT1 y SGLT2 (*sodium dependent glucose co-transporter*) y, por lo tanto, pueden emplearse para combatir y prevenir diabetes del tipo 1 y tipo 2.

- 10 La absorción de glucosa en el borde cuticular del intestino delgado y en los túbulos próximos de los riñones frente a un gradiente de concentración se efectúa a través de co-transportadores de glucosa epiteliales, dependientes de sodio (SGLTs). Se describieron al menos dos grandes clases de SGLTs: SGLT1 (por ejemplo Lee W.S. et al. (1994) The high-affinity Na⁺/Glucose co-transporter: reevaluation of function and distribution of expression. J. Biol. Chem. 269, 12032-12039) y SGLT2 (por ejemplo Mackenzie B. et al. (1994) SAAT1 es un co-transportador de Na⁺/glucosa de baja afinidad y no un transportador de aminoácido (a low-affinity Na⁺/glucose cotransporter and not an amino acid transporter). J. Biol. Chem. 269, 22488-22491).
- 15

Se supone que SGLT1 es importante para la absorción de glucosa en el intestino, mientras que SGLT2 probablemente es responsable de manera principal en los riñones.

- 20 El cambio principal en el caso de diabetes mellitus es la hiperglicemia. Esta es no solo un síntoma de la enfermedad sino también un factor patógeno potencial que conduce a múltiples complicaciones micro- y macrovasculares diabéticas crónicas y a una perturbación en la secreción de insulina y sensibilidad (Klein R. (1995), Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes, Diabetes Care 18, 258-268; Rossetti L. (1995), Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus, Clin. Invest. Med. 18, 255-260). De esta manera, un objetivo terapéutico importante en el caso del paciente con diabetes es la regulación exclusiva de los niveles de glucosa en la sangre dentro del rango normal. De conformidad con su función descrita, una inhibición de SGLTs da lugar a absorción reducida y excreción incrementada de glucosa y a una disminución subsiguiente en niveles de glucosa en la sangre. De esta manera, la supresión de SGLTs puede ser una alternativa adecuada para el tratamiento de diabetes.
- 25

- 30 En la bibliografía se describen varias clases de sustancias con efecto SGLT. Todas estas estructuras sirvieron como modelo de la sustancia natural florizina.

- Se conocen derivados aromáticos de glicósido a partir de WO 2004/052902 y WO 2004/052903. Se describen glicósidos de propiofenona en WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 y EP 850948. Se describen glucopiranosil-oxibencil-bencenos en WO 0244192, WO 0228872 y WO 0168660. Se conocen glucopiranosil-oxipirazoles de WO 0268440, WO 0268439, WO 0236602 y WO 0116147. Se divulgan O-glicosidbenzamidas en WO 0174835 y WO 0174834. Se describen C-arilglicósidos en WO 0127128 y US 2002137903. Todas las estructuras conocidas contienen glucosa como elemento estructural muy importante. Además, de la US 2002/132807 se conocen compuestos de sulfuros de diarilo para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunitarias. En EP 0 953 357 A1 se describen en términos generales compuestos de glicósido como soportes de medicamentos renales (*drug-carrier*) y en WO 95/23780 se describen compuestos de 4-hidroxi-fenoxi-hetero-cicloalquilo como aclaradores de la piel.
- 35
- 40

De la WO 2005/012318 A se conocen otros C-glicósidos aromáticos que pueden emplearse para el tratamiento de diabetes del tipo 1 y tipo 2.

Los compuestos de la invención tienen una alta capacidad de separación respecto de la afinidad deseada de SGLT₂ a SGLT₁.

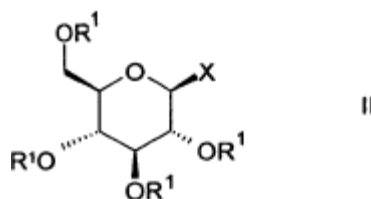
- 45 Los compuestos de la fórmula I se distinguen por efectos favorables en el metabolismo de la glucosa; principalmente reducen el nivel de azúcar en la sangre y son adecuados para el tratamiento de diabetes tipo 1 y tipo 2. Los compuestos pueden emplearse solos o en combinación con otros principios activos que reducen azúcar en la sangre (antidiabéticos).

- 50 Los compuestos de la fórmula I son adecuados además para la prevención y el tratamiento de daños posteriores diabéticos como, por ejemplo nefropatía, retinopatía, neuropatía así como el síndrome X, obesidad, infarto al corazón, infarto de miocardio, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, trombosis, aterosclerosis,

inflamaciones, enfermedades inmunitarias, enfermedades autoinmunitarias, como SIDA por ejemplo, asma, osteoporosis, cáncer, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y enfermedades infecciosas, se prefiere el tratamiento de diabetes tipo 1 y tipo 2 así como para la prevención y tratamiento de daños diabéticos tardíos, síndrome X y obesidad.

- 5 Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse como principios activos medicamentosos en la medicina humana y veterinaria, principalmente para el tratamiento y la prevención de diabetes del tipo 1 y tipo 2.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales así como un método para preparar compuestos de la fórmula I así como sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, caracterizado porque a partir de un compuesto de la fórmula II



- 10

donde

X tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y R¹ significa un grupo protector de hidroxilo,

se disocia R¹,

- 15 y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

Por compuestos de la fórmula I también se entienden los hidratos y solvatos de estos compuestos, también los derivados de uso farmacéutico.

- 20 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diaestereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas de disolventes inertes a los compuestos, los cuales se forman debido a la fuerza de atracción mutua. Son solvatos, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

Por derivados de uso farmacéutico se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos de la invención como los llamados compuestos profármacos.

- 25 Por derivados profármacos se entienden compuestos de la fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, los cuales se disocian rápidamente en el organismo para producir los compuestos activos de la invención.

Estos también incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención tal como esto se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

- 30 También son objeto de la invención mezclas de los compuestos de la fórmula I de la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Particularmente preferible se trata de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

- 35 Los compuestos de la invención también pueden presentarse en diferentes formas polimórficas, por ejemplo como formas polimórficas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la invención están incluidas en el marco de la invención y son un aspecto más de la invención.

Para todos los residuos (grupos o radicales) que aparecen más de una vez es válido que sus significados sean independientes entre sí.

Previa y posteriormente el residuo X tienen los significados indicados en el caso de la fórmula I, si no se indica algo diferente de manera expresa.

A significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además se prefiere, por ejemplo, trifluorometilo.

A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Cicloalquilo significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonyl)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino) propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilamino-propoxi-carbonilamino)-fenilo, además se prefiere 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa de manera particularmente preferida fenilo no sustituido, además preferentemente, por ejemplo, fenilo mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OA y/ o OH.

Het significa, independientemente de otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferible 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Entonces, independientemente de otras sustituciones, Het también puede significar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también preferible 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazolilo.

Het significa particularmente preferible piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, los cuales también pueden estar sustituidos una vez por Hal, A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

R⁵, R⁶ significan de preferencia, respectivamente de manera independiente entre sí, H o CH₃.

5 Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, presentarse en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

Por consiguiente, también son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente.

10 Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales Ia a If, las cuales corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados más detalladamente tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, aunque donde

en Ia R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H o metilo;

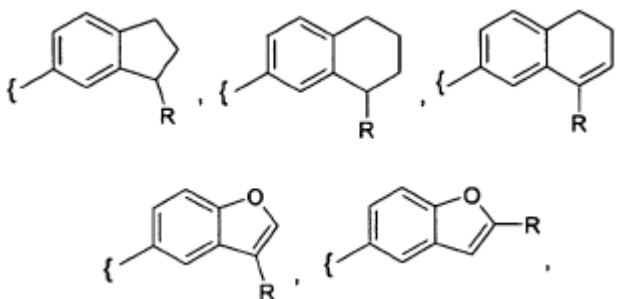
en Ib R significa Ar;

15 en Ic R⁵, R⁶ significan respectivamente, independientemente entre sí, H o CH₃;

en Id Ar significa fenilo no sustituido o mono-, bi- o trisustituido por Hal, A y/o OR⁵;

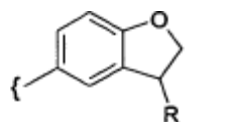
en Ie A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;

en If X significa



20

o



R significa Ar,

R⁵ significa H o A,

25 Ar significa fenilo no sustituido o mono-, bi- o trisustituido por Hal, A y/o OR⁵,

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

Hal significa F, Cl, Br o I;

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se producen por lo demás según métodos conocidos per se, como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), editorial Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart), y en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también pueden utilizarse variantes conocidas que aquí no se mencionan con mayor detalle.

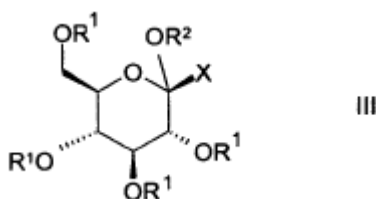
Si se desea, las sustancias de partida también pueden formarse in situ, de tal modo que no se aíslan de la mezcla de reacción sino que siguen reaccionando para formar los compuestos de la fórmula I.

10 La expresión "grupo de protección de hidroxilo" es conocida en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero los cuales pueden retirarse fácilmente, después de que la reacción química deseada se ha realizado en otros sitios de la molécula. Típicos para tales grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos, además también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos de protección de hidroxilo no son críticos puesto que éstos se retiran nuevamente después de la
15 reacción o serie de reacciones químicas deseadas; se prefieren grupos con 1-20, principalmente 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, ter.-butilo y acetilo o grupos de protección de sililo, en cuyo caso particularmente se prefieren bencilo y ter.-butilo.

20 Sililo significa por lo regular trimetil-, trietil-, triisopropil-, ter.-butil-dimetil- o t.-butil-difenilsililo, principalmente trimetil- o ter.-butil-dimetilsililo.

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra – dependiendo del grupo de protección utilizado - por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de
25 disolventes inertes adicionales, pero no siempre es un requisito. Como disolventes inertes son adecuados preferentemente ácidos carboxílicos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además se toman en consideración mezclas de los disolventes previamente mencionados. TFA se usa preferentemente en exceso sin adición de otro disolvente, ácido perclórico en forma de una mezclas de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en proporción 9:1. Las temperaturas de
30 reacción para la disociación se encuentran convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferentemente se opera entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse preferentemente retirando de un compuesto de la fórmula III,



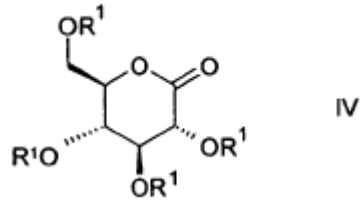
35 en la que X tiene el significado indicado en el reivindicación 1,

R¹ significa un grupo protector de hidroxilo

y R² significa H o metilo,

el grupo OR² en el átomo de C anomérico de la glucosa.

40 Los compuestos de la fórmula III pueden prepararse preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV,



en la cual R¹ significa un grupo protector de hidroxilo,

con un compuesto de la fórmula V



5 donde M significa un metal, preferentemente litio o magnesio, y X tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

La reacción se efectúa en un disolvente inerte en condiciones estándar.

Los compuestos de la fórmula IV se conocen y pueden adquirirse comercialmente.

Los compuestos de la fórmula V se obtienen preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI



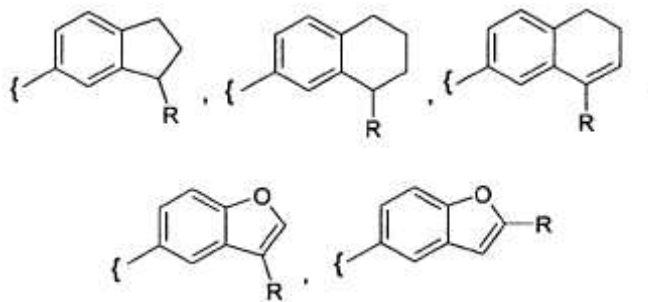
10 donde W significa Cl, Br o I, y X tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un metal, preferentemente magnesio, o un compuesto organo-metálico, preferentemente orgánico de magnesio o de litio.

15 Compuestos orgánicos de magnesio o de litio significan por lo regular cloruro de metil-, etil- o isopropilmagnesio, cloruro de dietil- o diisopropilmagnesio, n-butil-, sec.-butil- o ter.-butil-litio, principalmente cloruro de isopropilmagnesio o ter.-butil-litio.

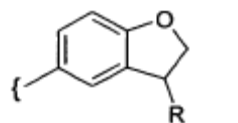
Compuestos de la fórmula VI, donde

X significa



o

20

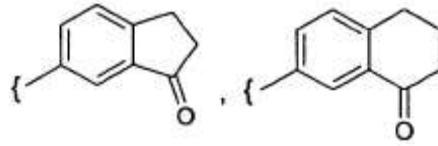


se obtienen preferentemente mediante reacción de un compuesto de la fórmula VII

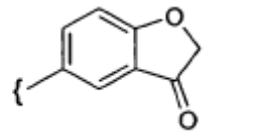


donde W significa Cl, Br o I,

y X significa



o



5

con un compuesto de la fórmula VIII



donde M significa un metal, preferentemente Mg o Li,

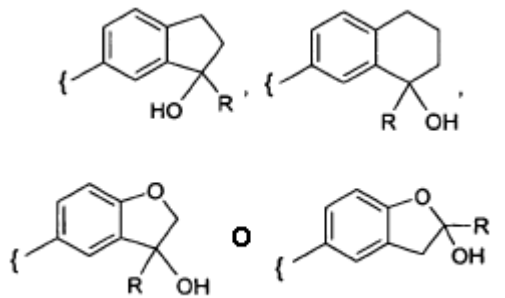
y R tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

10 para producir un compuesto de la fórmula IX



donde W significa Cl, Br o I y

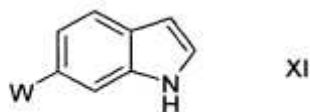
X significa



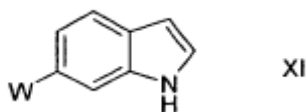
15 y a continuación se retiran los grupos hidroxilo bencílicos de acuerdo con los métodos de la bibliografía.

Compuestos de la fórmula VI, donde

X significa



Se obtienen preferentemente mediante reacción de un compuesto de la fórmula XI



donde X significa Cl, Br o I,

con un compuesto de la fórmula XII



5 donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

W significa Cl, Br o I.

Los compuestos de la fórmula VII pueden obtenerse preferentemente mediante acilación o alquilación intramolecular de acuerdo con métodos estándar.

10 Los tiempos de reacción de los métodos descritos se encuentran, dependiendo de las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días; la temperatura de reacción entre aproximadamente 0 ° y 150°; normalmente entre 5° y 90°, particularmente preferible entre 10° y 70°C.

15 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

20

25 Los grupos protectores que pueden retirarse de modo hidrogenolítico (por ejemplo CBZ, bencilo), enlaces dobles o grupos hidroxilo o alcoxilo en posición bencílico, tal como aparecen en las fórmulas III, IX o X, pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un soporte como carbón). Como disolventes son adecuados en tal caso los arriba indicados, principalmente, por ejemplo, alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por lo regular a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferible a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ tiene buen éxito, por ejemplo, sobre Pd/C al 5 a 10 % en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

30 Los enlaces dobles o grupos de hidroxilo o alcoxilo en posición bencílico, tal como éstos se aparecen, por ejemplo, en fórmulas III, IX o X; además, pueden retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un trialkilsilano como trietil- o triisopropilsilano y un ácido como ácido trifluoroacético o un ácido de Lewis tal como éterato de BF₃ por lo regular a temperaturas entre aproximadamente -40 °C y 100°C en un disolvente inerte.

35 Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse preferentemente retirando de los compuestos de la fórmula III el grupo OR² por medio de un trialkilsilano como trietil- o triisopropilsilano y un ácido de Lewis como éterato de BF₃ en un disolvente inerte como cloruro de metileno a temperaturas entre -50°C y 50°C.

40 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éteres de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

45

Los ésteres pueden saponificarse, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF, agua-dioxano o carbonato de potasio en metanol a temperaturas entre 0 y 100°.

Éteres de sililo pueden disociarse, por ejemplo, con reactivos que contienen fluoruro tales como HF en piridina o fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, o con carbonatos inorgánicos como carbonato de potasio en un alcohol como metanol a temperaturas entre 0 y 100°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de la fórmula I pueden usarse en su forma definitiva no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicas e inorgánicas según procedimientos conocidos en la especialidad. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se preparan en gran parte de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carbónico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para producir la correspondiente sal por adición de base. Tales sales son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos Hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino térreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I las sales por adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos, aceptables en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales por adición de ácido aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanfor sulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representa una restricción.

Además, las sales de base de los compuestos de la fórmula I incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc, lo cual no debe representar restricción alguna. Entre las sales arriba mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metal alcalino, sodio y potasio, así como las sales de metal alcalino térreo, calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I, que se derivan de bases orgánicas no tóxicas aceptables en farmacia, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual, sin embargo, no debe representar un restricción.

Los compuestos de la fórmula I de la presente invención que contienen grupos nitrogenados básicos pueden cuaternizarse con agentes tales como haloalquilos (de C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; sulfatos de dialquilo (de C₁-C₄), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (de C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (de C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la fórmula 1, tanto hidrosolubles como también oleosolubles.

Las sales farmacéuticas arriba mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, lo cual no debe representar una restricción.

Las sales por adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base

libre. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, de otra manera en el contexto de la invención las sales corresponden a sus respectivas formas básicas libres.

5 Tal como se ha mencionado, las sales por adición de base aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalino-térreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

10 Las sales de adición de base de los compuestos ácidos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se producen las sales de modo usual. El ácido libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en referencia a determinadas propiedades físicas como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, de otro modo en el contexto de la invención las sales corresponden a sus respectivas formas ácidas libres.

15 Si un compuesto de la fórmula I contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables en farmacia entonces la fórmula I también comprende sales múltiples. Las formas salinas múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar restricción alguna.

20 Con respecto a lo dicho arriba se ve que por la expresión "sal aceptable en farmacia" se entiende en el presente contexto un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en la forma de una de sus sales, principalmente en tal caso cuando esta forma salina confiere mejores propiedades farmacocinéticas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o con alguna otra forma salina del principio activo que se hubiera usado antes. La forma salina aceptable en farmacia del principio activo también puede conferir solo una propiedad farmacocinética deseada a este principio activo de la que éste antes no disponía e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo con respecto de su efectividad terapéutica en el cuerpo.

25 Los compuestos de la fórmula I de la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y por consiguiente pueden aparecer en diferentes formas enantioméricas. Por lo tanto pueden presentarse en forma racémica o en forma ópticamente activa.

30 Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos y de los estereoisómeros de los compuestos de la invención puede diferenciarse, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos el producto final o sino ya los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante métodos químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o pueden usarse ya como tales en la síntesis.

35 En el caso de aminas racémicas de la mezcla pueden formarse diaestereómeros mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuadamente protegidos en N (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diferentes ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una separación de enantiómeros cromatográfica con ayuda de un agente de separación ópticamente activa (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados de modo quiral, fijados sobre gel de sílice). Como eluyente son adecuados para esto 40 mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas como, por ejemplo, hexano/isopropanol/ acetronitrilo, por ejemplo en proporción 82:15:3.

45 También es objeto de la invención el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para preparar un medicamento (preparación farmacéutica), principalmente por vías no químicas. En tal caso pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y opcionalmente en combinación con uno o varios otros principios activos.

También son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/ o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Estas preparaciones pueden usarse como medicamentos en la medicina humana o veterinaria.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma posológica que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad tal puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferible 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las

5 formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma posológica que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones preferidas de unidad de dosis son aquellas que contienen una dosis diarias o dosis parciales, tal como se indica arriba, o una fracción correspondiente de las mismas, de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas se preparan con un método conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado.

10 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante vías adecuadas cualesquiera, por ejemplo por vías oral (incluidas bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica (incluidas bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo farmacéutica especializado, combinando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

15 De tal modo, en el caso de administración oral en forma de una tableta o cápsula el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y aceptable en farmacia, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, como por ejemplo un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un saborizante, un conservante, un agente de dispersión y un colorante.

20 Las cápsulas se preparan preparando una mezcla de polvos tal como se ha descrito arriba y se envasa en vainas de gelatina moldeadas. Los lubricante tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente dispersos, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Un desintegrante o solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, también pueden adicionarse con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de las cápsulas.

25 Además, si se desea o se requiere, pueden incorporarse agentes aglutinantes, lubricantes o desintegrantes así como colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidones, gelatinas, azúcares naturales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Los lubricantes usados en estas formas posológicas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla pulverulenta, granulándola o prensándola en seco, adicionando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en una tableta. Una mezcla pulverulenta se prepara mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se ha descrito arriba, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerante de re-absorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse humedeciéndola con un agente aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de celulosa o de polímero, y se presiona a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla pulverulenta se hace pasar a través de una máquina para fabricar tabletas, en cuyo caso se generan grumos con formas heterogéneas los cuales se quiebran en gránulos. Los gránulos pueden engrasarse por medio de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de las tabletas. Luego la mezcla engrasada se comprime para producir tabletas. Los principios activos también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar los pasos de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa transparente u opaca que se compone de una por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

30 35 40 45 50 55 Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de los compuestos. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación también puede prepararse así de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, ceras, etc.

5 Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros, así como los otros principios activos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, tautómeros y estereoisómeros, y los otros principios activos, también pueden ser suministrados usando los anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede suministrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

20 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

25 Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. Al formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, principalmente un disolvente acuoso.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

45 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor a tratar; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos comprimidos estériles.

50

Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros productos usuales en el campo especializado respecto del tipo respectivo de la formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

- 5 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, así como del otro principio activo, depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en últimas es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente, de manera típica, en el intervalo de 1 a 10mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto.
- 10
- 15 También es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I, en combinación con al menos otro principio activo medicamentoso, preferentemente para el tratamiento de diabetes de tipo 1 y tipo 2, principalmente para disminuir el azúcar en la sangre.

Como otros principios activos para los preparados de la combinación son adecuados:

- 20 Todos los antidiabéticos que se mencionan en la Lista Roja 2001, capítulo 12. Pueden combinarse con los compuestos de la invención de la fórmula I principalmente para el mejoramiento sinérgico del efecto. La administración de la combinación de principios activos puede efectuarse, o bien dando los principios activos al paciente por separado, o bien en forma de preparados combinados donde varios principios activos se encuentran presentes en una preparación farmacéutica. La mayoría de los principios activos listados a continuación se revelan en USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001. Los antidiabéticos comprenden insulina y derivados de insulina como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de efecto rápido (véase US 6,221,633), derivados de GLP-1 como, por ejemplo, aquellos que se han revelado en WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, así como principios activos con efecto hipoglicémico oral.
- 25

- 30 Los principios activos con efecto hipoglicémico oral comprenden preferentemente sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagona, agonistas de GLP-1, abridores de canal de potasio como, por ejemplo, aquellos que se divulgaron en WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenólisis, moduladores de la ingesta de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de la grasa, tales como principios activos antihiperlipidémicos y principios activos antilipidémicos, compuestos que disminuyen la ingesta de nutrientes, agonistas de PPAR y PXR y principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las beta-células.
- 35

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de reductasa de HMGC_oA como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina.

- 40 En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción de colesterol como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un gamma agonista de PPAR como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT- 501, GI 262570.

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con alfa agonista de PPAR como, por ejemplo, GW 9578, GW 7647.

- 45 En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agonista alfa/gamma de PPAR mixto como, por ejemplo, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, AVE 0897 o como se describe en WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/20269.

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un fibrato como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

- 50 En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de MTP, como por ejemplo implitapida, BMS-201038, R-103757. En una forma de realización de la

invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con inhibidor de reabsorción de ácido biliar (véase, por ejemplo, US 6,245,744 o US 6,221, 897), como por ejemplo HMR 1741.

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de CETP, como por ejemplo JTT-705.

- 5 En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un absorbente polimérico de ácido biliar como, por ejemplo, colestiramina, colesevelam.

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inductor receptor de LDL (véase US 6,342,512), como por ejemplo HMR1171, HMR1586.

- 10 En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo, avasimibe.

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antioxidante como, por ejemplo, OPC-14117.

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipoproteína-lipasa como, por ejemplo, NO-1886.

- 15 En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ATP-citrato-liasa como, por ejemplo, SB-204990.

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa como, por ejemplo, BMS-188494. En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(s) como, por ejemplo, CI-1027 o ácido nicotínico. En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo, orlistato.

- 20

En una forma de realización de la invención los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con insulina.

- 25 En una forma de realización los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sulfonilurea como, por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirid.

En una forma de realización los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una biguanida como, por ejemplo, metformina.

En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un meglitinida como, por ejemplo, repaglinida.

- 30 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidindiona como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos revelados en WO 97/41097 del Dr. Reddy's Research Foundation, principalmente 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

- 35 En una forma de realización los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un principio activo, el cual actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

- 40 En una forma de realización los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos previamente mencionados, por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc..

- 45 En otra forma de realización los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase, "Cocaine-amfetamineregulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPI, por ejemplo, ácido naftalin-1-sulfónico {4-[(4-amino-quinazolin-2-ilamino)-metil]-ciclohexilmetil}-amida; clorhidrato (CGP

71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo, ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-carboxílico [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]amida; (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo, 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea; clorhidratos (SB-334867-A)), agonistas de H3 (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona sal de óxido oxálico (WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina), agonistas de urocortina, β 3-agonistas (por ejemplo, 1-(4-cloro-3-metanesulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]-etanol; clorhidrato (WO 01/83451)), MSH agonistas (de hormona estimulante de melanocita), agonistas de CCK-A (por ejemplo, ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclohexiletil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético sal de ácido trifluoroacético (WO 99/15525)); inhibidores de la reingesta de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina), compuestos mixtos de serotonina y compuestos noradrenérgicos (por ejemplo, WO 10 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina sal de ácido oxálico (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento (por ejemplo, hormona humana de crecimiento), compuestos liberadores de hormona de crecimiento (éster ter-butílico de ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1-hisoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase por ejemplo EP 0 462 884) 2- o 3-moduladores que desacoplan proteína, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, WO 00140569), moduladores de PPAR (por ejemplo WO 00/78312), moduladores de RXR o TR- β -agonistas.

En una forma de realización de la invención, el otro principio activo es leptina; véase, por ejemplo "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

En una forma de realización el otro principio activo es dexamfetamina o amfetamina.

25 En una forma de realización el otro principio activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

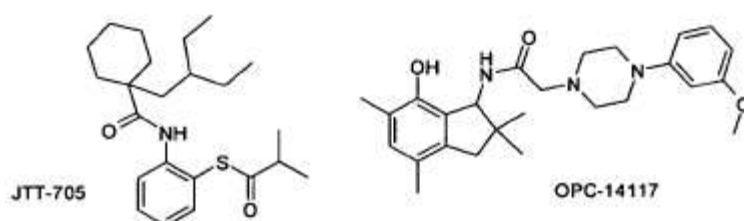
En una forma más de realización el otro principio activo es sibutramina.

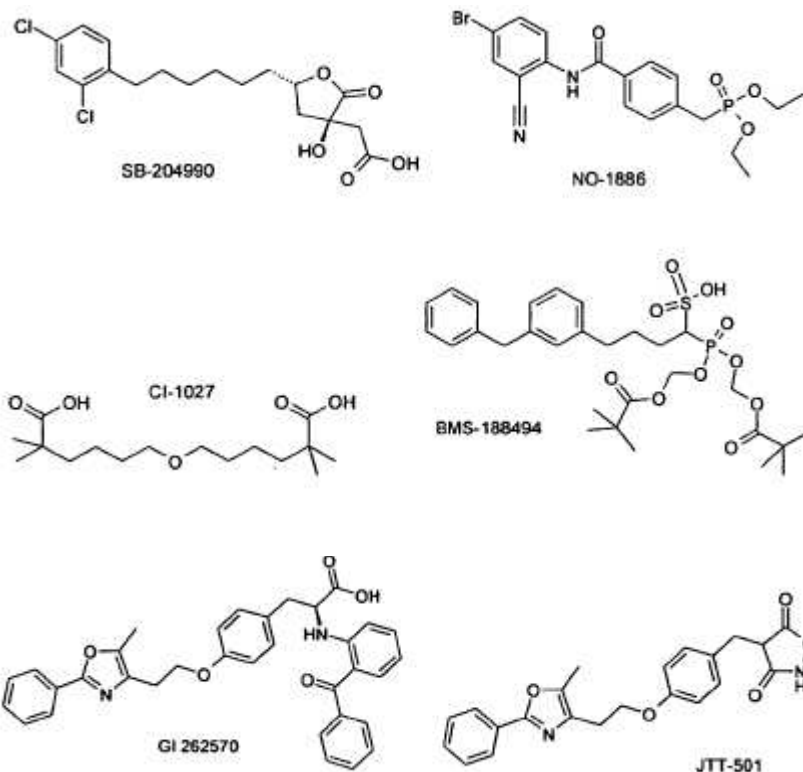
En una forma de realización el otro principio activo es orlistato.

En una forma de realización el otro principio activo es mazindol o fentermina.

30 En una forma de realización los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con fibra, preferentemente fibra insoluble (véase por ejemplo Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hipercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax es un producto que contiene algarroba de la empresa Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt del Meno). La combinación con Caromax® puede efectuarse en una preparación, o proporcionando por separado compuestos de la fórmula I y Caromax®. Caromax® también puede administrarse en tal caso en forma de productos alimenticios como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de musli.

Se entiende que cada combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o varios de los compuestos mencionados previamente y opcionalmente una o varias otras sustancias activas desde el punto de vista farmacológico se considera dentro del rango de protección de la presente invención.





También es objeto de la invención un kit que se compone de envases separados de

- 5 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y de una cantidad efectiva de otro principio medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

Los compuestos pueden ensayarse en sus propiedades inhibitoras de SGLT por medio de células BHK las cuales expresan SGLT1 y SGLT2. La preparación de las células y la investigación pueden realizarse tal como se describe a continuación.

15 Construcción y expresión de SGLT1 en células BHK

Para la construcción del vector de expresión de SGLT1 (KL225) se amplificó el gen SLC5A1 (homólogo al NM_000343) de un banco de ADNc por medio de una tecnología PCR estándar y se clonó por los sitios NheI/XhoI en el vector de expresión pcDNA3.1 (Invitrogen), el cual contenía neomicina como marcador de selección. En este vector la transcripción usa el promotor (*enhancer*) del virus citomegalia en el ser humano.

El vector listo KL225 se incorpora a las células junto con un vector adicional el cual contenía un gen de dihidrofolatoreductasa como marcador de selección. La transfección en las células BHK21 (ATCC CCL-10), cultivadas en el medio DMEM (GIBCO/ BRL), enriquecidas con 10% de suero bovino fetal (FCS) y glutamina de 20 mM, se efectuó con transfección de fosfato de calcio según Graham, F.L. y van der Ebb, A.J. (1973), *Virology* 52: 456 con 5 - 20 µg de plásmidos no cortados para 10⁷ células. Los transfectantes estables se seleccionaron en el medio, que contenía 1 mg/ml G418 (GIBCO/BRL) y 20 - 5000 nM de metotrexato como concentración final, en cuyo caso solo podían crecer células que expresaron el gen de neomicina y que sobre-expresaron dhfr. Después de 2 - 3 semanas de crecimiento se clonaron las células (0,5 células/pocillo) y los clones se investigaron en los ensayos de absorción de radioactividad para la expresión de SGLT.

Construcción y expresión de SGLT2 en células de BHK

Para la construcción del vector de expresión SGLT2 (KL224) se amplificó el gen SLC5A2 (homólogo a NM_003041) de un banco de ADNc mediante tecnología PCR estándar y se clonó por los sitios NheI/XhoI en vector de expresión PCIneo (Promega), el cual contenía neomicina como marcador de selección. En este vector la transcripción usa el promotor (*enhancer*) del citomegalovirus en seres humanos y la señal de poliadenilación de SV40.

- 5 El vector terminado KL224 se introdujo a las células junto con un vector adicional que contenía un gen dihidrofolatreductasa como marcador de selección. La transfección en células BHK21 (ATCC CCL-10), cultivadas en el medio DMEM (GIBCO/ BRL), enriquecidas con 10% de suero bovino fetal (FCS) y glutamina de 20 mM, se efectuó con transfecciones de fosfato de calcio según Graham, F.L. y van der Ebb, A.J. (1973), *Virology* 52: 456 con 5 - 20 µg de plásmidos no cortados para 10⁷ células. Se seleccionaron transfectantes estables en el medio que
10 contenía 1 mg/ml de G418 (GIBCO/BRL) y 20 - 5000 nM de metotrexato como concentración final, en cuyo caso solo podían crecer células que expresaban el gen neomicina y sobre-expresaban gen dhfr. Después de 2 - 3 semanas de crecimiento se clonaron las células (0,5 células / pocillo) y los clones se investigaron en ensayos de absorción de radiactividad para la expresión de SGLT.

Método para medir la actividad de SGLT1/2

- 15 Se ha descrito teóricamente la absorción de ¹⁴C-α-metil-D-glucopiranosida (AMG), por ejemplo, en *Xenopus* oocytes, a los que se inyectó el ARNc correspondiente (por ejemplo Wen-Sen Lee et al. (1994), *J. Biol. Chem.* 269, 12032-12039; Guofeng You et al. (1995), *J. Biol. Chem.* 270, 29365-29371).

Un ensayo realizado en 96 pocillos a base de células se desarrolló y se adaptó a los requerimientos de HTS:

- 20 Células BHK (transfectadas con SGLT1 o SGLT2) se inocularon en placas de microtitulación con 96 pocillos (Cultureplates, Perkin Elmer). Después de al menos 24 horas se retiró el medio y la capa celular se lavó con amortiguador de pH de ensayo (NaCl de 140 mM, KCl de 2 mM, CaCl₂ de 1 mM, MgCl₂ de 1 mM, HEPES de 10 mM, Tris de 5 mM, ajustado a pH 7,4 con KOH de 1 M). Después de adicionar 40 ml de amortiguador de pH de ensayo, 50 µl de AMG (50 µM para SGLT1 y 2 mM para SGLT2) en presencia o en ausencia de compuestos se incubaron las células en un volumen total de 100 µl a 37°C por 90 min. El sobrenadante se retiró mediante succión y se
25 descartó. Las células se lavaron y se lisaron adicionando 50 µl de agua. Después de 10 min a temperatura ambiente se adicionaron 200 µl de Microscint 40 (Perkin Elmer). La radioactividad se contó en un contador por centelleo (*scintillation*) de microplacas Topcount (Perkin Elmer). La absorción no específica se determinó en un amortiguador de pH para ensayo sin sodio (sacarosa de 266 mM, KCl de 2 mM, CaCl₂ de 1 mM, MgCl₂ de 1 mM, HEPES de 10 mM, Tris de 5 mM, ajustado con KOH de 1 M a un pH de 7,4).

- 30 En lo precedente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos a continuación "procesamiento usual" significa: si se requiere, se adiciona agua; si se requiere, se ajusta a valores de pH entre 2 y 10 según la constitución del producto; se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o por medio de cristalización. Valores R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo / metanol 9:1.

- 35 Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment o bombardeo de átomos rápido) (M+H)⁺

ESI (Electrospray Ionization o ionización por electroaspersión) (M+H)⁺ (si no se indica algo diferente)

Condiciones de LC-MS y HPLC

Los datos de M+H⁺ indicados en los siguientes ejemplos son los resultados de las mediciones de LC-MS:

- 40 Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características:

fuerza de iones: electrospray (modo positivo); escaneo: 100-1000 m/z;

voltaje de fragmentador: 60 V ; temperatura del gas : 300 °C, DAD: 220 nm.

Ratio de flujo: 2.4 ml/min. Después del DAD, el divisor usado redujo el ratio de flujo para la MS a 0,75 ml/Min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

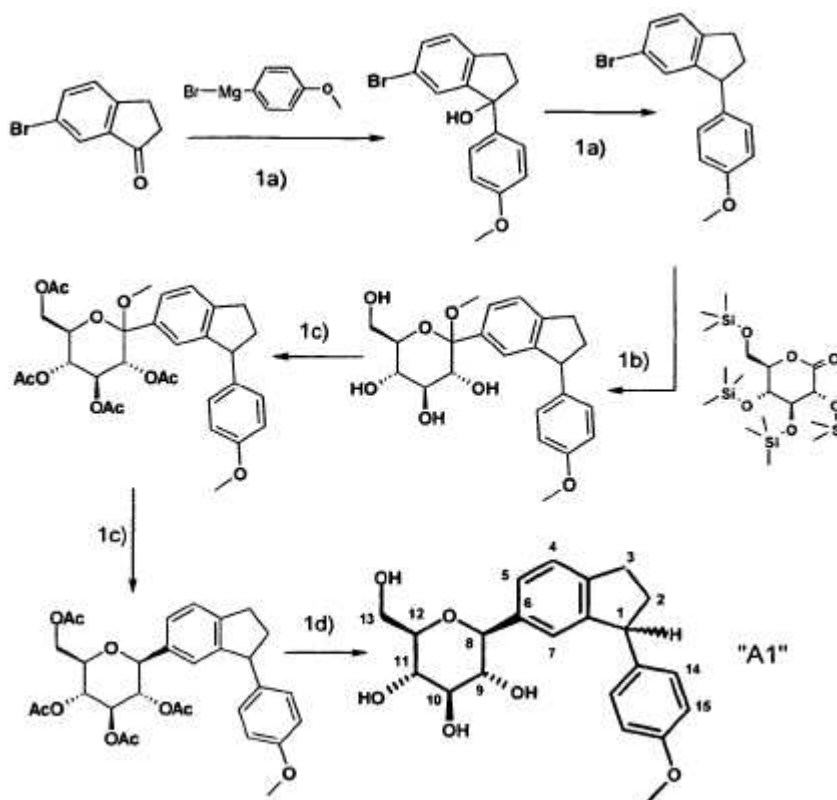
- 45 Solvente: calidad Lichrosolv de la empresa Merck KGaA

Solvente A: H₂O (0.01 % de TFA)

Solvente B: ACN (0.008% de TFA)

Ejemplo 1

5 La preparación de 6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-indano ("A1") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:



10 1a) Una solución de 0.9 g (4.26 mmol) de 6-bromo-1-indanona en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto se mezcla bajo nitrógeno a -20 °C, goteando, con 6.4 ml (6.4 mmol) de una solución de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio en tetrahidrofurano (solución de 1 M). A continuación la solución de reacción se calienta durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se mezcla con 45 ml de una solución de cloruro de amonio al 10% y finalmente se extrae dos veces, cada una con 20 ml de cloruro de metileno. Después de secar las fases orgánicas unidas sobre sulfato de sodio y de extraer el disolvente, el producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo 4:1). De este modo se obtienen 1.1 g de 6-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-indano-1-ol como aceite ligeramente amarillo. LC/MS: 302 (M+H- 18 (agua)). Este aceite se disuelve ahora en 20 ml de cloruro de metileno, la solución se enfría a -20 °C y después de adicionar 0.8 ml (5 mmol) de trietilsilano con 0.53 ml (4.2 mmol) de complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico. A continuación la solución de reacción se calienta a temperatura ambiente, se revuelve por cuatro horas a temperatura ambiente y luego se lava sucesivamente con 20 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y 20 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar la solución de cloruro de metileno sobre sulfato de sodio y de extraer el disolvente se purifica el producto crudo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo 95:5). De esta manera se obtienen 0.52 g de 6-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-indano como aceite incoloro; ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7.34 ppm (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.26 ppm (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.11 ppm (d, 2H, J=8.97 Hz), 6.93 ppm (s, 1H), 6.90 ppm (d, 2H, J=8.97 Hz), 4.31 ppm (t, 1H, J=8.27 Hz), 3.74 ppm (s, 3H, OCH₃), 2.98 ppm (m, 1H), 2.85 ppm (m, 1H), 2.48 ppm (m, 1H), 2.0 ppm (m, 1H).

25 1b) Una solución de 0.53 g (1.75 mmol) de 6-bromo-1-(4-metoxifenil)-indano en 15 ml de éter dietílico seco se mezcla bajo nitrógeno a -78 °C con 2.05 ml de ter.-butil-litio (1.7 M en pentano) y se revuelve por 2 horas a esta temperatura. Luego, a esta solución se adiciona a gotas una solución de 0.9 g (1.9 mmol) 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano en 5 ml de éter dietílico a -78 °C, se revuelve a continuación la mezcla de reacción por tres horas más a -78 °C, se adiciona luego una solución de 0.41 ml de ácido metanosulfónico en 5 ml de metanol y finalmente la mezcla de reacción se calienta durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de adicionar 10 ml

de una solución de hidrocbonato de sodio al 10% enfriando con hielo, la fase acuosa se extrae dos veces, cada una con 20 ml de acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas unidas sobre sulfato de sodio y de extraer el disolvente se purifica el producto crudo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo). De este modo se obtienen 0.25 g de 6-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-indano como aceite incoloro. LC/MS: 439 (M+Na).

1c) Una solución de 0.22 g (0.53 mmol) de 6-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-indano, 0.66 ml de N-etildisopropilamina y 6.5 mg de 4-(dimetilamino)-piridina en 15 ml de tetrahidrofurano se mezcla a -5 °C con 0.32 ml (3.4 mmol) de anhídrido acético. Luego la mezcla de reacción se deja llegar a temperatura ambiente, se revuelve por 12 horas más, se extrae el disolvente al vacío, se lleva el residuo a 10 ml de acetato de etilo, se lava la solución generada respectivamente con 10 ml de agua y de solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de extraer el disolvente se obtienen 0.32 g de 6-(1-metoxi-2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-indano como aceite amarillento. LC/MS: 607 (M+Na). Este aceite se disuelve luego en 20 ml de cloruro de metileno, la solución se enfría a -40 °C y después de adicionar 0.29 ml de trietilsilano y 10 ml de agua se mezcla con 0.15 ml de fluoruro de boro – éter dietílico. A continuación la mezcla de reacción se deja revolviendo por dos horas más a -30 °C, se calienta luego a temperatura ambiente y se revuelve por doce horas más. A continuación la solución de cloruro de metileno se lava respectivamente con 10 ml de agua y de solución saturada de cloruro de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, luego se concentra la solución de cloruro de metileno hasta secarse y se purifica el producto crudo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo 7:3). Se obtienen 0.23 g de 6-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxifenil)-indano que las mezclas de 1/1-epímeros de C-1; aceite incoloro; LC/MS: 555 (M+H).

1d) Una solución de 80 mg (0.144 mmol) de 6-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-indano, 4mg de hidróxido de litio en 2 ml de agua, 6 ml de metanol y 6 ml de tetrahidrofurano se revuelve por 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se concentra la solución de reacción hasta secar, se toma el residuo en 5 ml de solución de hidrosulfato de potasio al 10 % y se extrae la solución acuosa tres veces, cada una con 10 ml de acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas unidas sobre el sulfato de sodio y de extraer el disolvente, el producto se cristaliza con éter dietílico / éter de petróleo. Se obtienen 34 mg de "A1" como mezcla de 1/1-epímeros de C-1; cristales incoloros; LC/MS: 409 (M+Na); ¹H-NMR (CH₃OD): δ 7.24 ppm (m, 2H; H-4, H-5), 7.08 ppm (d, 2H; H-14), 6.96 y 6.93 ppm (2 s, 1H; H-7, epímero 1 y epímero 2), 6.84 (dd, 2H; H-15), 4.27 ppm (q, 1H; H-1), 4.05 ppm (t, 1H; H-8), 3.86 (d, 1H; H-13), 3.76 ppm (s, 3H; OCH₃), 3.65 ppm (m, 1H; H-13), 3.43 ppm (m, 1H; H-10), 3.35 ppm (m, 2H; H-11, y H-12), 3.30 ppm (m, 1H; H-9), 3.00 ppm (m, 1H; H-3), 2.90 ppm (m, 1H; H-3), 2.55 ppm (m, 1H; H-2), 1.95 ppm (m, 1H; H-2).

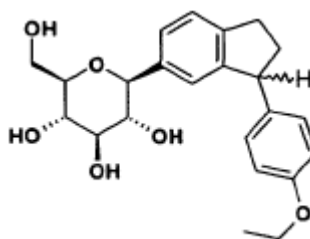
Ejemplo 2

La preparación de 6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1S-(4-metoxi-fenil)-indano ("A2") y de 6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1R-(4-metoxi-fenil)-indano ("A3")

La separación por cromatografía de columna de 110 mg de la mezcla de 1/1-epímeros 1c) en fase quiral proporciona ambos tetraacetatos ópticamente activos 6-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-1S-(4-metoxifenil)-indano y 6-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-1R-(4-metoxi-fenil)-indano, cuya hidrólisis de modo análogo al 1d) da lugar a 35 mg de 6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1 S-(4-metoxi-fenil)-indano ("A2") (LC/MS: 409 (M+Na)) y 55 mg de 6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1R-(4-metoxi-fenil)-indano ("A3") (LC/MS: 409 (M+Na)).

Ejemplo 3

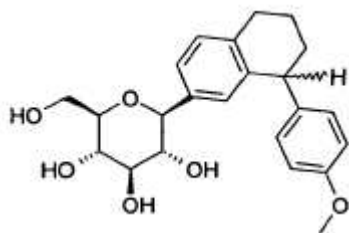
6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-etoxi-fenil)-indano ("A4")



De manera análoga a 1a)-1d) se obtiene "A4"; LC/MS: 423 (M+Na).

Ejemplo 4

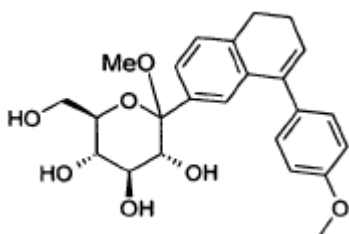
7-(β-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalina ("A5")



A partir de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-ona se obtiene "A5" de manera análoga a, por ejemplo, 1a)-1d) como un polvo blanco; LC/MS: 423 (M+Na).

Ejemplo 5

- 5 7-(1-Metoxi-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidronaftalina ("A6")

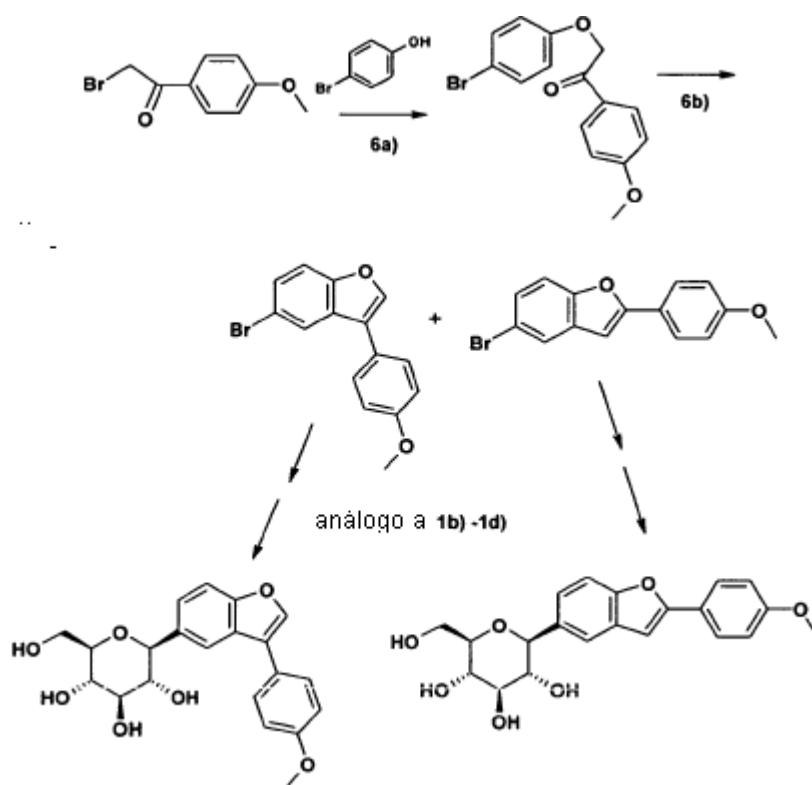


- 10 5a) Una solución de 0.55 g (1.65 mmol) del 7-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-ol obtenido de manera análoga a, por ejemplo, 1a) a partir de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-ona y bromuro de 4-metoxifenilmagnesio y 0.2 ml de ácido trifluoroacético en 20 ml de tetrahydrofurano se calienta por 12 horas a 50 °C y a continuación se evapora hasta secarse. El residuo se mezcla con 10 ml de hidrogenocarbonato de sodio saturado y la mezcla acuosa se extrae dos veces cada una con 10 ml de acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas unidas sobre sulfato de sodio y extraer el disolvente, el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo 9:1). Se obtienen 0.54 g de 7-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-naftalina; LC/MS: 338 (M+Na).

5b) A partir de 7-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-naftalina y 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano se obtiene, de manera análoga al ejemplo 1b), el compuesto "A6" como resina amarillenta; LC/MS: 451 (M+Na).

Ejemplo 6

- 20 5-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-benzofurano ("A7") y 5-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxi-fenil)-benzofurano ("A8")



6a) Una solución de 20 g (0.115 mol) de 4-bromfenol y 26.5 g (0.115 mol) de 2-brom-4'-metoxiacetofenona en 400 de acetonitrilo se mezcla con 24 g de carbonato de potasio y la mezcla de reacción se calienta por cinco horas bajo reflujo. A continuación el sedimento se filtra, el filtrado se evapora hasta secar, el residuo se recoge en 10 ml de agua y la solución acuosa se extrae dos veces cada una con 10 ml. Las fases orgánicas unidas se lavan con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de extraer el disolvente el residuo se tritura con 50 ml de éter dietílico y el producto cristalino generado se filtra con succión al vacío. Se obtienen 35.5 g de 2-(4-bromo-fenoxi)-1-(4-metoxi-fenil)-etanona como sólido de color beige.

6b) Una mezcla de 35.5 g (0.11 mol) de 2-(4-bromo-fenoxi)-1-(4-metoxi-fenil)-etanona 6a) y 75 g de ácido polifosfórico en 900 ml de xileno se calienta por 15 horas a 160 °C, luego se enfría a temperatura ambiente, la solución de xileno se decanta del sedimento viscoso y el sedimento del matraz se lava dos veces más cada una con 50 ml de xileno. Las fases de xileno unidas se lavaron sucesivamente cada vez con 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio y agua y se seca sobre sulfato de sodio. Ahora se reduce la cantidad de xileno al vacío a aproximadamente 100 ml y se filtra la 5-bromo-2-(4-metoxi-fenil)-benzofurana precipitada (6b)/2) (5g de cristales incoloros; F.188.6 °C). El filtrado se concentra luego hasta secarse, el residuo viscoso que cristaliza paulatinamente, se tritura con 10 ml de metanol y el cristalizado generado se filtra con succión al vacío. Se obtienen 19.2 g de 5-bromo-3-(4-metoxi-fenil)-benzofurano (6b)/1) como sólido amarillento (F. 86.8 °C); ¹H-NMR (d₆-DMSO):

6b)/1: 8.35 ppm (s, 1H), 8.0 ppm (s, 1H), 7.65 (dd, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.06 ppm (d, 2H), 3.84 ppm (s, 3H);

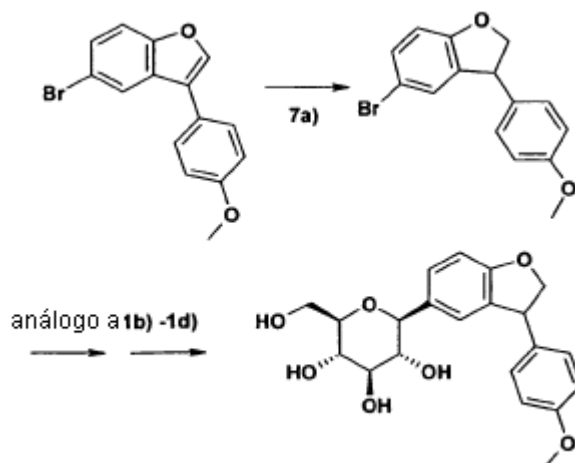
6b)/2: 7.87 ppm (d, 2H), 7.82 ppm (s, 1H), 7.57 ppm (d, 1H), 7.45 ppm (d, 1H), 7.25 ppm (s, 1H), 7.06 ppm (d, 2H), 3.85 ppm (s, 3H).

6c) A partir de 5-bromo-3-(4-metoxi-fenil)-benzofurano 6b)/1 y 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranoza se obtiene, de manera análoga al ejemplo 1b)-1d), el compuesto "A7" como sólido marrón; LC/MS: 387 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 8.24 ppm (s, 1H), 7.78 ppm (s, 1H), 7.65 (dd, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.06 ppm (d, 2H), 4.93 ppm (ancho s, 2H; 2xOH), 4.73 (d, 1H; OH), 4.45 ppm (ancho s, 1H; OH), 4.25 ppm (d, 1H), 3.80 ppm (s, 3H), 3.70 ppm (ancho d, 1H), 3.48 ppm (m, 1H), 3.3 ppm (m, 3H).

6d) A partir de 5-bromo-2-(4-metoxi-fenil)-benzofurano 6b)/2 y 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranoza se obtiene, de manera análoga al ejemplo 1b)-1d), el compuesto "A8" como cristales incoloros; LC/MS: 387 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7.92 ppm (d, 2H), 7.65 ppm (s, 1H), 7.52 ppm (d, 1H), 7.35 ppm (d, 1H), 7.31 ppm (s, 1H), 7.12 ppm (d, 2H), 4.98 ppm (ancho s, 2H; 2xOH), 4.80 (d, 1H; OH), 4.50 ppm (t, 1H; OH), 4.17 ppm (d, 1H), 3.90 ppm (s, 3H), 3.70 ppm (dd, 1H), 3.55 ppm (m, 1H), 3.32 ppm (m, 3H).

Ejemplo 7

5-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzofurano ("A9")

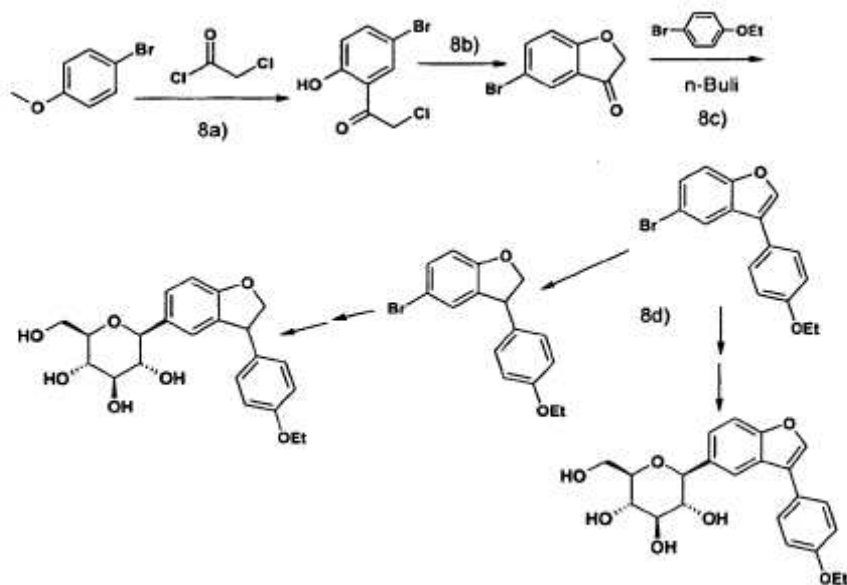


5 7a) Una suspensión de 5.0 g (16.5 mmol) de 5-bromo-3-(4-metoxifenil)-benzofurano 6b)/1 y 100 ml de ácido trifluoroacético se mezcla con 10.5 ml de trietilsilano, en cuyo caso se obtiene paulatinamente una solución homogénea. La mezcla de reacción se revuelve luego por 30 horas a temperatura ambiente, luego se concentra al vacío, el residuo se recoge en 30 ml de agua y se extrae tres veces cada una con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas se lavan sucesivamente cada una con 10 ml de solución al 10% de hidrocabonato de sodio, de solución saturada de cloruro de sodio y agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de extraer el disolvente en el evaporador de rotación el producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (n-heptano / acetato de etilo 95:5). Se obtienen 4.3 g de 5-brom-3-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzofurano como cristales incoloros; LC/MS: 306 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7.30 ppm (d con división fina, 1H), 7.14 ppm (d, 2H), 7.08 ppm (s con división fina, 1H), 6.90 ppm (d, 2H), 6.85 ppm (d, 1H), 4.90 ppm (t, 1H), 4.74 ppm (dd, 1H), 4.40 ppm (dd, 1H), 3.73 ppm (s, 3H).

7b) A partir de 5-bromo-3-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzofurano 7a) y 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano se obtiene, de manera análoga, al ejemplo 1b)-1d), el compuesto "A9" como sólido marrón; LC/MS: 389 (M+H); ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.23 ppm (d, 1H), 7.15 ppm (d, 2H), 7.08 y 7.05 ppm (2s, 1H; epímero-1 y epímero-2), 6.90 ppm (d, 2H), 6.81 ppm (d, 1H), 4.87 ppm (t, 1H), 4.65 ppm (t, 1H), 4.35 ppm (t, 1H), 4.04 ppm (d, 1H), 3.86 ppm (d, 1H), 3.79 ppm (s, 3HL; OCH₃), 3.68 ppm (dd, 1H), 3.44 ppm (t, 1H), 3.36 ppm (m, 3H), 3.07 ppm (t, 1H).

Ejemplo 8

5-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etoxi-fenil)-benzofurano ("A10") y 5-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzofurano ("A11")



- 8a) Una solución de 10 ml (80.2 mmol) de 4-bromanisol y 18.5 ml (232.6 mmol) de cloracetilcloruro en 90 ml de cloruro de metileno a una temperatura menor a 30 °C se mezcla a porciones con 35.3 g (264.6 mmol) de tricloruro de aluminio y la mezcla de reacción generada se calienta por seis horas bajo reflujo. A continuación, a la mezcla de reacción se adicionan cuidadosamente 100 ml de agua helada enfriando con hielo, se separa la fase orgánica, se lava la fase acuosa dos veces cada una con 50 ml de cloruro de metileno, las fases orgánicas se lavan con 50 ml de agua y se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar el agente de secado y de extraer el disolvente, se obtienen 11.7 g de 1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-2-clor-etanona como sólido de color beige; f. 79 °C (Lit. f. 80-82 °C).
- 8b) Una solución de 8.34 g (33.4 mmol) de 1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-2-clor-etanona y 3.3 g (40.1 mmol) de acetato de sodio anhidro en 350 ml de metanol se calienta por una hora a 65 °C, a continuación se concentra hasta secarse, el residuo se recoge en 50 ml de agua y la mezcla acuosa se extrae dos veces cada una con 50 ml de cloruro de metileno. Después de secar las fases orgánicas unidas sobre sulfato de sodio y de extraer el disolvente se purifica el producto crudo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (n-heptano / cloruro de metileno 7:3). Se obtienen 2.14 g de 5-bromo-benzofuran-3-ona como un sólido amarillo; LC/MS: 214 (M+H).
- 8c) Una solución, enfriada a -78 °C, de 1.03 ml (7.23 mmol) de 4-bromfenetol en 35 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo nitrógeno con 4.95 ml (solución al 15% en n-hexano) de n-butil-litio y se revuelve por una hora a -78 °C. A continuación se adiciona a gotas una solución de 1.4 g (6.6 mmol) de 5-bromo-benzofuran-3-ona de tal manera que la temperatura no sea mayor a -70 °C, se sigue revolviendo por una hora a -78 °C, luego la mezcla de reacción se deja llegar a temperatura ambiente, se revuelve por 15 horas más a temperatura ambiente, finalmente se mezcla con 10 ml de ácido clorhídrico de 1N y se sigue revolviendo por una hora más. Después de adicionar 20 ml de agua se extrae tetrahidrofurano al vacío y la mezcla acuosa que queda se extrae tres veces cada una con 10 ml de éter dietílico. Después de lavar las fases orgánicas unidas se lavan con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio y de secar sobre el sulfato de sodio el disolvente se extrae en el evaporador de rotación y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo 98:2). Se obtienen 0.95 g de 5-bromo-3-(4-etoxi-fenil)-benzofurano como aceite incoloro; LC/MS: 318 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 8.34 ppm (s, 1H), 8.00 ppm (s con división fina, 1H), 7.66 ppm (d, 1H), 6.63 ppm (d, 2H), 7.53 ppm (d con división fina, 1H), 7.05 ppm (d, 2H), 4.07 ppm (q, 2H), 1.36 ppm (t, 3H).
- 8d) De manera análoga al ejemplo 7a) a partir de 5-bromo-3-(4-etoxifenil)-benzofurano, ácido trifluoroacético y trietilsilano se obtiene 5-bromo-3-(4-etoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzofurano como aceite incoloro; LC/MS: 320 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 7.30 ppm (d con división fina, 1H), 7.12 ppm (d, 2H), 7.09 ppm (s con división fina, 1H), 6.89 ppm (d, 2H), 6.85 ppm (d, 1H), 4.89 ppm (t, 1H), 4.70 ppm (dd, 1H), 4.39 ppm (dd, 1H), 3.99 ppm (q, 2H), 1.32 ppm (t, 3H).
- 8e) A partir de 5-bromo-3-(4-etoxi-fenil)-benzofurano 8c) y 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano se obtiene de manera análoga al ejemplo 1b)-1d) el compuesto "A10" como sólido blanco; LC/MS: 401 (M+H).
- 8f) A partir de 5-bromo-3-(4-etoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzofurano 8d) y 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano se mantiene de manera análoga al ejemplo 1b)-1d) el compuesto "A11" como sólido marrón claro; LC/MS: 403 (M+H).

Ejemplo 10

La preparación de 6-(β -D-glucopiranos-1-il)-3S-(4-metoxi-fenil)-indano ("A13") y de 6-(β -D-glucopiranos-1-il)-3R-(4-metoxi-fenil)-indano ("A14")

- 5 La separación mediante cromatografía de columna de 700 mg de la mezcla de 1/1-epímeros 7b) ("A9") en la fase quiral proporciona 270 mg de 6-(β -D-glucopiranos-1-il)-3S-(4-metoxi-fenil)-indano ("A13") y 134 mg (LC/MS: 411 (M+Na)) y de 6-(β -D-glucopiranos-1-il)-3R-(4-metoxifenil)-indano ("A14"), (LC/MS: 411 (M+Na)).

Datos farmacológicos

Afinidad a receptores

Tabla 1

Compuesto No.	SGLT ₁ -IC ₅₀	SGLT ₂ -IC ₅₀
"A1"	C	A
"A2"	C	A
"A3"	C	C
"A4"	C	A
"A5"	C	A
"A6"	C	C
"A7"	C	B
"A8"	C	C
"A9"	C	A
"A12"	C	C
"A13"	C	A
"A14"	C	C

10

IC₅₀: 10 nM - 1_mM = A

1_mM-10_mM = B

>10_mM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

15 **Ejemplo A: Viales para inyección**

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidro-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

20 **Ejemplo B: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

- 25 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

30

Ejemplo E: Tabletas

Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera usual para formar tabletas, de modo tal que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

5 **Ejemplo F: Grageas**

De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que a continuación se recubren de manera usual con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

10 Se ponen 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

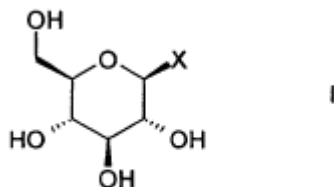
Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

15

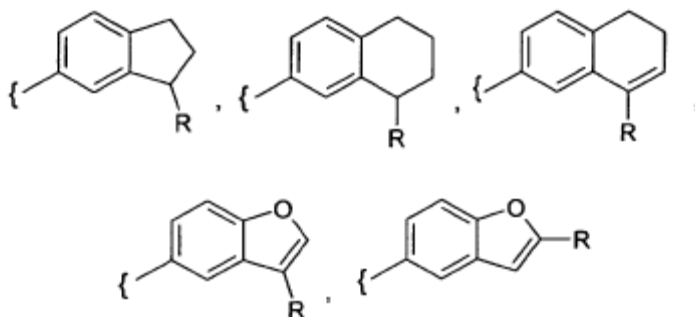
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I

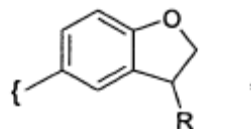


donde

5 X significa



o



10 en cuyo caso el anillo aromático de 6 miembros puede estar mono- o bi-sustituido por Hal, OR⁵, NR⁵R⁶, CN, COOR⁵, CONR⁵R⁶, -COA, NR⁵COR⁶ y/o NR⁵SO₂A,

R significa Carb, Ar o Het,

R⁵, R⁶ significan respectivamente independientemente entre sí H o A,

Carb significa cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

15 Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o mono-, bi-, tri-, tetra- o pentasustituidos por Hal, A, bencilo, OR⁵, NR⁵R⁶, NO₂, CN, CONR⁵R⁶, NR⁵COA, OCOA, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂A, CHO, COA, SO₂NR⁵R⁶, S(O)_pA y/o -(CR⁵R⁶)_m-COOR⁵,

20 Het significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido por Hal, A, bencilo, OR⁵, NR⁵R⁶, NO₂, CN, CONR⁵R⁶, NR⁵COA, OCOA, NR⁵CONR⁵R⁶, NR⁵SO₂A, CHO, COA, SO₂NR⁵R⁶, S(O)_pA, -(CR⁵R⁶)_m-COOR⁵, =S, =NR¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno, dos o tres grupos de CH₂ pueden estar reemplazados, independientemente entre sí, por O, S, SO, SO₂, NR⁵, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH y/o donde 1-7 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o Cl, o cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1, 2 o 3,

p significa 0, 1 o 2,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 2. Compuestos según la reivindicación 1, donde

R^5 , R^6 significan respectivamente, independientemente entre sí, H o metilo,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

10 R significa Ar,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, donde

Ar significa fenilo no sustituido o mono-, bi- o trisustituido por Hal, A y/o OR^5 ,

15 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, donde

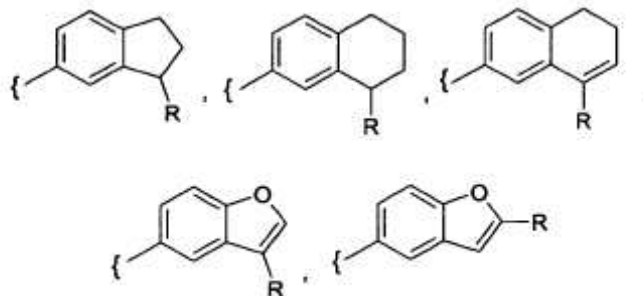
A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

20 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos según la reivindicación 1,

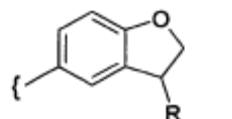
donde

X significa



25

o



R significa Ar,

R⁵ significa H o A,

Ar significa fenilo no sustituido o mono-, bi- o trisustituido por Hal, A y/o OR⁵,

5 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

Hal significa F, Cl, Br o I

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

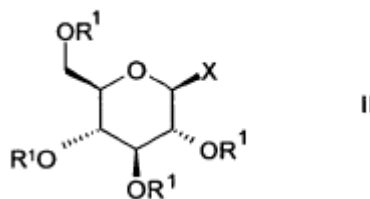
7. Compuestos según la reivindicación 1 seleccionados del grupo

No.	Nombre y/o estructura
"A1"	6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-indano
"A2"	6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1S-(4-metoxi-fenil)-indano
"A3"	6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1R-(4-metoxi-fenil)-indano
"A4"	6-(β-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-etoxi-fenil)-indano
"A5"	7-(β-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina
"A7"	5-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-benzofurano
"A8"	5-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxi-fenil)-benzofurano
"A9"	5-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzofurano
"A10"	5-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etoxi-fenil)-benzofurano
"A11"	5-(β-D-glucopiranos-1-il)-3-(4-etoxi-fenil)-2,3-dihidro-benzofurano

10

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

8. Método para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-7 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque a partir de un compuesto de la fórmula II



15

donde

X tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y R¹ significa un grupo protector de hidroxilo,

R¹ se disocia,

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

20 9. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

25 10. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

11. Uso de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus sales fisiológicamente inocuas, sales y solvatos para preparar un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2.

12. Uso de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuas para preparar un medicamento para disminuir azúcar en la sangre.
13. Uso de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos y de otro principio activo medicamentoso para preparar un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2.
- 5
14. Kit que se compone de envases separados de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso.
- 10
15. Uso de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocua y de otro principio activo medicamentoso para preparar un medicamento para disminuir el azúcar en la sangre.
16. El compuesto 7-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-naftalina ("A6") así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.