

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 664**

51 Int. Cl.:

C07D 409/06 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2007 E 07854902 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2099791**

54 Título: **Derivados de glucopiranosilo que contienen tienilo como antidiabéticos**

30 Prioridad:

04.12.2006 US 868368 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (50.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE y
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**COOK, KEVIN L.;
LIM, HENG-KEANG;
VILLANI, FRANK J.;
SCOTT, LORRAINE y
BAUMANN, CHRISTIAN ANDREW**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 664 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 glucopiranosilo que contienen tienilo como antidiabéticos

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen actividad inhibitoria frente al transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) que se encuentra en el intestino o el riñón.

5 **Antecedente de la invención**

La terapia dietética y la terapia de ejercicio físico son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus. Cuando estas terapias no son suficientes para controlar las dolencias de los pacientes, se usa adicionalmente insulina o un agente antidiabético oral para el tratamiento de la diabetes. En la actualidad, se han usado como agentes antidiabéticos compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, agentes mejoradores de la resistencia a la insulina e inhibidores de la α -glucosidasa. Sin embargo, estos agentes antidiabéticos tienen varios efectos secundarios. Por ejemplo, los compuestos de biguanida producen acidosis láctica, los compuestos de sulfonilurea producen una hipoglucemia significativa, los agentes mejoradores de la resistencia a la insulina causan edema e insuficiencia cardíaca, y los inhibidores de la α -glucosidasa causan distensión abdominal y diarrea. En estas circunstancias, se ha deseado desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus que no tengan estos efectos secundarios.

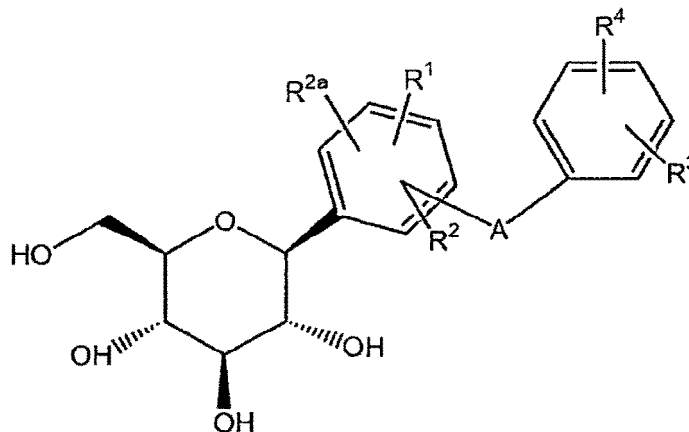
Recientemente, se ha informado de que la hiperglucemia participa en el inicio y deterioro progresivo de la diabetes mellitus, es decir, la teoría de la toxicidad de la glucosa. Concretamente, la hiperglucemia crónica lleva a una disminución de la secreción de insulina y a una disminución adicional de la sensibilidad a la insulina y, como resultado, la concentración de glucosa en sangre aumenta por lo que la diabetes mellitus se autoexacerba [véase, Diabetologia, vol. 28, p. 119 (1985); Diabetes Care, vol. 13, p. 610 (1990), etc.]. Por tanto, si se trata la hiperglucemia, el ciclo de autoagravamiento anteriormente mencionado se interrumpe de forma que se vuelve posible el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus.

Se considera que uno de los procedimientos para tratar la hiperglucemia es excretar una cantidad en exceso de glucosa directamente en la orina, de forma que la concentración de glucosa en sangre se normalice. Por ejemplo, si se inhibe el transportador de glucosa dependiente de sodio presente en el túbulo contorneado proximal del riñón, se inhibe la resorción de glucosa en el riñón, mediante lo cual se estimula la excreción de glucosa en la orina, de forma que el nivel de glucosa en sangre disminuye. De hecho, se ha confirmado que mediante la administración subcutánea continua de florizina, que tiene actividad inhibitoria del SGLT en modelos de animales diabéticos, la hiperglucemia se normaliza y el nivel de glucosa en sangre de la misma se puede mantener normal durante un periodo prolongado de forma que la secreción de insulina y la resistencia a la insulina [véase, Journal of Clinical Investigation, vol. 79, p. 1510 (1987); ibid., vol. 80, p. 1037 (1987); ibid., vol. 87, p. 561 (1991), etc.].

Además, al tratar los modelos de animales diabéticos con agentes inhibidores de SGLT durante un periodo prolongado, la respuesta a la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina de los animales mejora sin que aparezca ningún efecto adverso sobre el riñón ni un desequilibrio en los niveles sanguíneos de electrolitos, y como resultado, se evitan el inicio y evolución de la nefropatía diabética y la neuropatía diabética [véase, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, p. 5311 (1999); British Journal of Pharmacology, vol. 132, p. 578 (2001), Ueta, Ishihara, Matsumoto, Oku, Nawano, Fujita, Saito, Arakawa, Life Sci., 76(23): 2655-68 (2005), etc.].

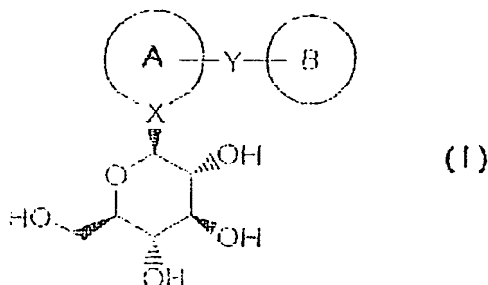
De lo anterior, se puede esperar que los inhibidores del SGLT mejoren la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina disminuyendo el nivel de glucosa en sangre en pacientes diabéticos y pueda evitar adicionalmente el inicio y avance de la diabetes mellitus y las complicaciones diabéticas.

El documento WO 01/27128 divulga un compuesto de aril C-glucósido que tiene la siguiente estructura:



Este compuesto se ha dado a conocer como útil en la profilaxis o tratamiento de la diabetes mellitus, etc., como Inhibidor del SGLT.

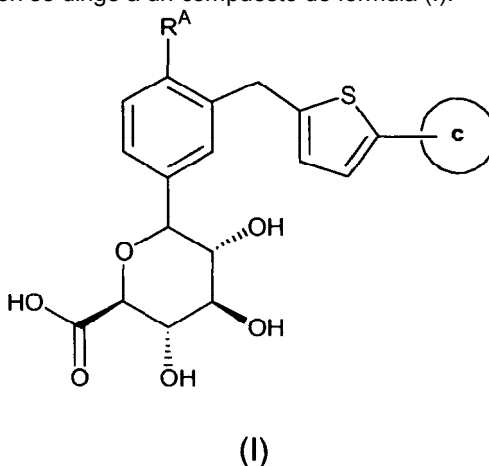
El documento WO 2005/012326 da a conocer compuestos que tienen la siguiente estructura:



- 5 Se supone que estos compuestos tienen actividad inhibitora respecto al transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT).

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I):



10 en la que

R^A es un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior; y

15 el anillo c es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo metilendioxilo, un grupo etilendioxilo, un grupo monoalquilamino o dialquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo monoalquilamino o dialquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo inferior;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo.

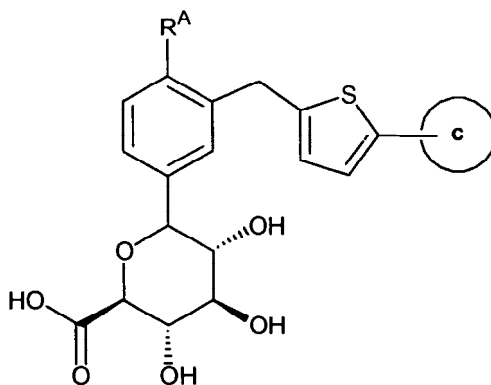
En otro aspecto, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables o profármacos del mismo.

25 En otro aspecto más, la presente invención se dirige a los compuestos reivindicados para usar en un procedimiento para tratar o retrasar la progresión o inicio de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, niveles elevados de glicerol en el sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, o hipertensión, que comprende administrar a una especie de mamífero necesitada de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo tal como se

30 ha definido en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo:



(I)

5 en la que

R^A es un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior; y el anillo c es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo metilendioxilo, un grupo etilenoxilo, un grupo monoalquilamino o dialquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo inferior; o un a grupo heterociclilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo monoalquilamino o dialquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo inferior.

15 El compuesto de la fórmula (I) muestra una actividad inhibitora frente al transportador de glucosa dependiente de sodio que se encuentra en el intestino y el riñón de las especies de mamíferos, y es útil en el tratamiento de la diabetes mellitus o complicaciones diabéticas como la retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad, y retraso en la cicatrización de heridas.

A partir de ahora en el presente documento, el presente compuesto (I) se ilustra con más detalle.

20 Las definiciones de cada término usado en la descripción de la presente invención se relacionan a continuación:

El término "átomo de halógeno" o "halo" significa cloro, bromo, flúor y yodo, y siendo cloro y flúor los preferibles.

Los términos "alquilo" y "grupo alquilo" significan una cadena de hidrocarburo monovalente saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Se prefiere el grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y se prefiere más el grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo propilo, el grupo isopropilo, el grupo butilo, el grupo t-butilo, el grupo isobutilo, el grupo pentilo, el grupo hexilo, el grupo isohexilo, el grupo heptilo, el grupo 4,4-dimetilpentilo, el grupo octilo, el grupo 2,2,4-trimetilpentilo, el grupo nonilo, el grupo decilo, y diferentes isómeros de cadena ramificada.

El término "grupo alquilenos" o "alquilenos" significa una cadena de hidrocarburo divalente saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Se prefiere el grupo alquilenos de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y se prefiere más el grupo alquilenos de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del mismo son el grupo metileno, el grupo etileno, el grupo propileno, el grupo trimetileno, etc.

Si los grupos alquilenos definidos como anteriormente están unidos a dos átomos de carbono diferentes del anillo de benceno, forman un carbociclo condensado de cinco, seis o siete miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes definidos a continuación.

El término "heterociclilo" o "grupo heterociclilo" significa un grupo monovalente de un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico condensado insaturado y un grupo monovalente de la versión saturada de un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o un anillo heterobícíclico condensado insaturado.

40 El término "anillo heterocíclico monocíclico insaturado" significa un anillo de hidrocarburo insaturado que contiene 1-

4 heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y los preferidos son los anillos de hidrocarburo insaturado o saturado de 4 a 7 miembros que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos del mismo son piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, 4,5-dihidrooxazol, triazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, etc. Entre ellos, piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, oxazol, y tiazol se pueden usar preferiblemente.

El término "anillo heterobícíclico condensado insaturado" significa un anillo de hidrocarburo formado por un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado condensado con el anillo heterocíclico monocíclico insaturado mencionado anteriormente en el que dicho anillo de hidrocarburo saturado y dicho anillo de hidrocarburo insaturado pueden contener adicionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, SO, o SO₂ dentro del anillo, si es necesario. El "anillo heterobícíclico condensado insaturado" incluye, por ejemplo, benzotiofeno, indol, tetrahydrobenzotiofeno, benzofurano, isoquinolina, tienotiofeno, tienopiridina, quinolina, indolina, isoindolina, benzotiazol, benzoxazol, indazol, dihidroisoquinolina, etc. Además, el "anillo heterocíclico" también incluye sus posibles N-óxidos o S-óxidos.

El término "grupo alcoxilo" significa los formados uniendo un "grupo alquilo" a un átomo de oxígeno.

Los términos tales como un grupo haloalquilo, un grupo haloalquilo inferior, un grupo haloalcoxilo, un grupo haloalcoxilo inferior, un grupo halofenilo, o un grupo haloheterocíclico significan un grupo alquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico (a partir de ahora en el presente documento, denominados como un grupo alquilo, etc.) que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, respectivamente. Los preferidos son un grupo alquilo, etc. que está sustituido con de 1 a 7 átomos de halógeno, y los más preferidos son un grupo alquilo, etc. que está sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno.

El término "inferior" usado en las definiciones de las fórmulas de la presente memoria descriptiva significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, salvo que se defina de otra forma. Más preferiblemente, significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "profármaco" significa un éster o carbonato que se ha formado haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula I con un agente acilante sustituido con un grupo alquilo, alcoxilo o arilo por el procedimiento convencional para producir acetato, pivalato, metilcarbonato, benzoato, etc. Además, el profármaco incluye también un éster o amida, que se puede formar de una forma similar haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula I con un α -aminoácido o un β -aminoácido, etc. usando un agente de condensación por el procedimiento convencional.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I incluye, por ejemplo, una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio, etc.; una sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio, etc.; una sal con cinc o aluminio; una sal con una base orgánica como amonio, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetil) aminometano, N-metil glucosamina, trietanolamina y dehidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, etc.; o una sal con un aminoácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

El compuesto de la presente invención también incluye una mezcla de estereoisómeros, o todos los isómeros puros o isómeros sustancialmente puros. Por ejemplo, el presente compuesto puede tener opcionalmente uno o más centros asimétricos en un átomo de carbono que contiene un enantiómero o diastereómero o una mezcla de los mismos. Si el presente compuesto (I) contiene un doble enlace, el presente compuesto puede existir en la forma de isomerismo geométrico (compuesto cis, compuesto trans), y si el presente compuesto (I) contiene un enlace insaturado como carbonilo, entonces el presente compuesto puede existir en la forma de un tautómero, y el presente compuesto también incluye estos isómeros o una mezcla de los mismos. El compuesto de partida en la forma de una mezcla racémica, enantiomérica o diastereomérica, se puede usar en los procedimientos para preparar el presente compuesto. Si el presente compuesto se obtiene en la forma de un diastereómero o enantiómero, se puede separar por un procedimiento convencional como cromatografía o cristalización fraccionada.

Además, el presente compuesto (I) incluye una sal, hidrato, o solvato intramolecular, o un polimorfismo de los anteriores.

En una realización preferida, el anillo c es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, a grupo haloalcoxilo inferior, y un grupo monoalquilamino o dialquilamino inferior; o un grupo heterocíclico sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, y un grupo haloalcoxilo inferior. En particular, el anillo c es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo

alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo haloalcoxilo inferior; o un grupo heterociclilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior. Más particularmente, el anillo c es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo ciano, o un grupo piridilo sustituido con un átomo de halógeno.

5 En otra realización preferida, el grupo heterociclilo es un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrazolilo, o un grupo oxazolilo.

En otra realización preferida, R^A es un alquilo C₁₋₃. Más particularmente, R^A es metilo.

En otra realización preferida, R^A es halógeno. Más particularmente, R^A es cloro.

10 En otra realización preferida, el anillo c es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno. Más particularmente, el átomo de halógeno es F.

En otra realización preferida, el anillo c es un grupo piridilo sustituido con un átomo de halógeno. Más particularmente, el átomo de halógeno es F.

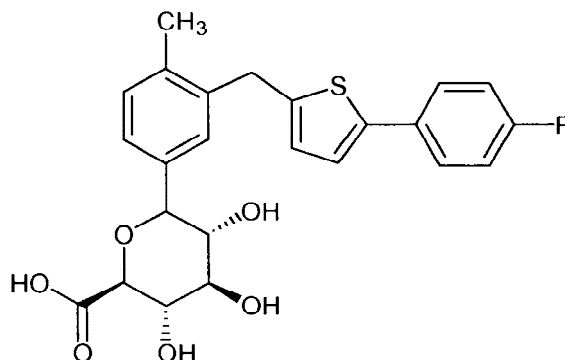
En particular, R^A es un alquilo C₁₋₃ y el anillo c es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno. Más particularmente, R^A es metilo y el anillo c es un grupo fenilo sustituido con F.

15 En otra realización preferida, R^A es halógeno y el anillo c es un grupo piridilo sustituido con un átomo de halógeno. Más particularmente, R^A es cloro y el anillo c es un grupo piridilo sustituido con F.

En otra realización preferida, el compuesto de la presente invención se ha seleccionado entre el grupo constituido por ácido 6-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico y ácido 6-{4-cloro-3-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-fenil}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos.

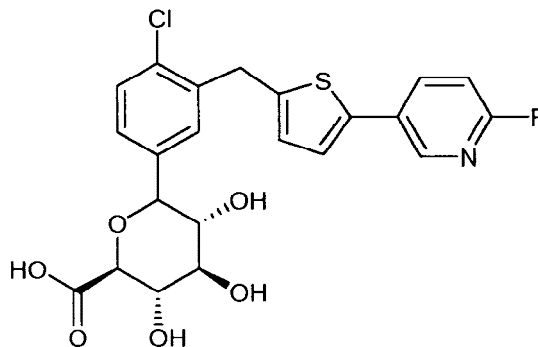
20

Además, el compuesto que tiene la siguiente estructura



es una realización preferida de la presente invención.

Además, el compuesto que tiene la siguiente estructura



25

es una realización preferida de la presente invención.

El compuesto (I) de la presente invención tiene actividad inhibitoria frente al transportador de glucosa dependiente de sodio y un efecto de disminución de la glucosa en sangre. Por tanto, el compuesto de la presente invención es útil para tratar o retrasar la progresión o inicio de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, niveles elevados de glicerol el sangre, hiperlipidemia, obesidad,

30

hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, o hipertensión. En particular, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento o en la profilaxis de diabetes mellitus (diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), u obesidad, o es útil en el tratamiento de la hiperglucemia postprandial.

5 El compuesto (I) de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo se puede administrar por vía tanto oral como parenteral, y se puede utilizar en la forma de una composición farmacéutica adecuada. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen, por ejemplo, una preparación sólida tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, etc., o preparaciones en solución, preparaciones en suspensión, o preparaciones en emulsión, etc. Las composiciones farmacéuticas
10 adecuadas para administración parenteral incluyen, por ejemplo, supositorios, preparaciones para inyección y preparaciones para goteo intravenoso que utilizan agua para inyectables, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa; o preparaciones para inhalación. Por lo general, el compuesto se administrará como mezcla con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico seleccionado en referencia a la vía de administración prevista. A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, los compuestos de la presente
15 invención se pueden mezclar con cualquier(cualesquiera) aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento, y/o agente(s) solubilizante(s). Los comprimidos o cápsulas de los compuestos se pueden administrar individualmente o bien dos o más a la vez, según sea adecuado. También es posible administrar los compuestos formulaciones de liberación continua.

20 La dosificación del presente compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con las vías de administración, edades, peso corporal, dolencias de un paciente, o clases y gravedad de una enfermedad a tratar, y habitualmente está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg/día.

25 El compuesto de la fórmula I se puede usar, si es necesario, en combinación con uno o más de otros agentes antidiabéticos, uno o más agentes para tratar las complicaciones diabéticas, y uno/o más agentes para el tratamiento de otras enfermedades. El presente compuesto y estos otros agentes se pueden administrar en la misma forma farmacéutica o en una forma farmacéutica oral independiente o mediante inyección.

30 Los otros agentes antidiabéticos incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos o antihiperoglucémicos incluyendo insulina, secretagogos de la insulina, o sensibilizantes de la insulina, u otros agentes antidiabéticos que tengan un mecanismo de acción diferente a la inhibición del SGLT, y 1, 2, 3 o 4 de estos otros agentes antidiabéticos se pueden usar preferiblemente. Ejemplos de los mismos son los compuestos de biguanida, compuestos de sulfonilurea, compuestos inhibidores de la α -glucosidasa, agonistas de PPAR γ (por ej., compuestos de tiazolidinadiona), agonistas dobles de PPAR α/γ , inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4), compuestos de mitiglinida, y/o compuestos de nateglinida, e insulina, péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1), inhibidores de PTP1 B, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, moduladores de RXR, y/o inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa.

35 Los agentes para el tratamiento de otras enfermedades incluyen, por ejemplo, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiagregación plaquetaria, un agente antiaterosclerótico y/o un agente hipolipidémico.

Si es necesario, los inhibidores de SGLT de la fórmula (I) se pueden usar en combinación con agentes para el tratamiento de complicaciones diabéticas. Estos agentes incluyen, por ejemplo, inhibidores de PKC y/o inhibidores de ACE.

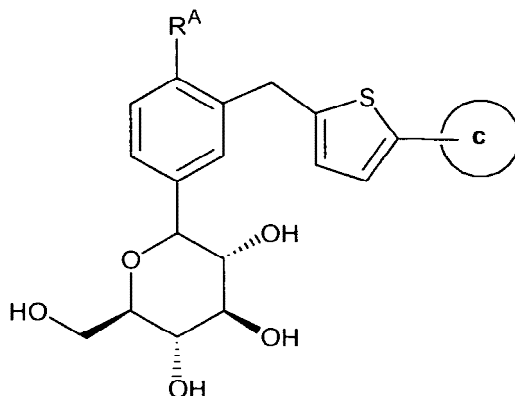
40 La dosificación de dichos agentes puede variar según la edad, peso corporal, dolencias de un paciente, y vías de administración y formas farmacéuticas, etc.

45 Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral a especies de mamíferos incluyendo seres humanos, monos, perros, etc. por ejemplo, en la forma farmacéutica de comprimido, cápsula, gránulo o polvo, o en administración parenteral en forma de preparación para inyección o por vía intranasal, o en la forma de un parche transdérmico.

50 La presente invención también se refiere a los compuestos reivindicados para uso en un procedimiento para tratar o retrasar la progresión o inicio de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, niveles elevados de glicerol en sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, o hipertensión, que comprende administrar a una especie de mamífero necesitada de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

55 La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar la diabetes mellitus de tipo 1 o 2, que comprende administrar a una especie de mamífero necesitada de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo, solo o en combinación con otro agente antidiabético, un agente para tratar las complicaciones diabéticas, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiagregación plaquetaria, un agente antiaterosclerótico y/o un agente hipolipidemiante.

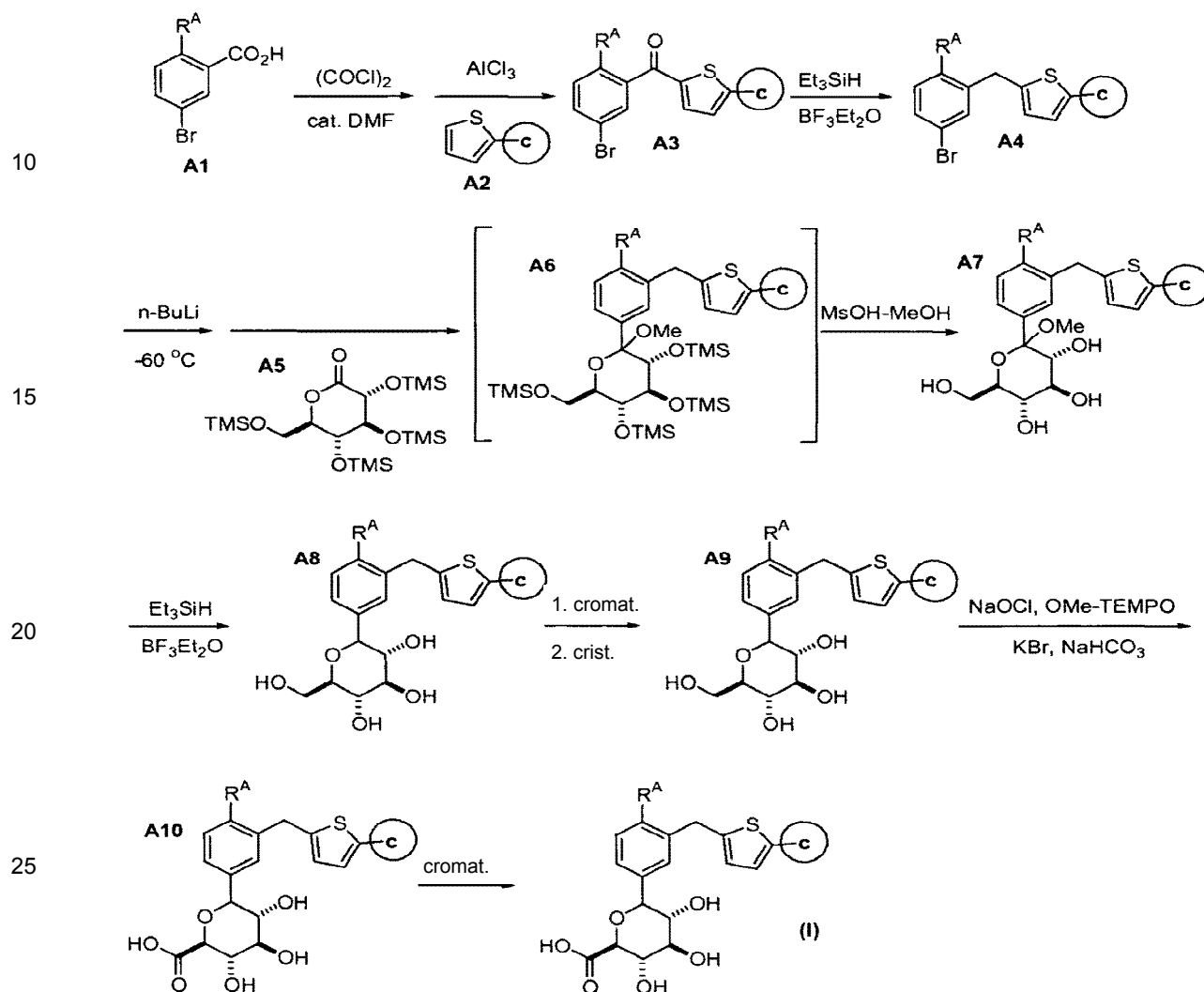
El presente compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de los siguientes compuestos:



que a su vez se puede preparar de acuerdo con el documento US20050233988 de Nomura y col.

5 Específicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos incluidos en el esquema siguiente, en el que R^A y el anillo c son como se han definido anteriormente:

Esquema A



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar tratando los compuestos de fórmula A1 comercialmente disponibles preferiblemente con un catalizador como N,N-dimetilformamida (DMF) y cloruro de oxalilo en diclorometano a temperatura ambiente para obtener los correspondientes cloruros de ácido que se hacen reaccionar

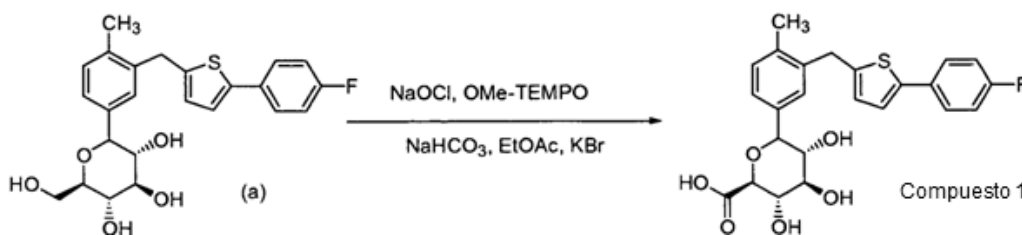
con compuestos de fórmula A2 preferiblemente en condiciones de Friedel-Craft para dar los compuestos de fórmula A3. Los compuestos de fórmula A3 se tratan con agentes reductores como trietilsilano en un disolvente como diclorometano o acetonitrilo o mezclas de los mismos conteniendo preferiblemente un catalizador como trifluoruro de boro eterato de dietilo a preferiblemente 0-20 °C. Los compuestos de fórmula A4 están activados para acoplamiento por tratamiento con preferiblemente n-BuLi a preferiblemente -60 °C a -70 °C con un disolvente tal como THF, heptano, tolueno, metilciclohexano, o mezclas de los mismos antes de la adición de la lactona A5. La posterior reacción con ácido metanosulfónico en metanol proporciona los compuestos de fórmula A7. Los compuestos de fórmula A7 se tratan con agentes reductores como trietilsilano en un disolvente como diclorometano, acetonitrilo, o tolueno, o mezclas de los mismos conteniendo preferiblemente un catalizador tal como trifluoruro de boro eterato de dietilo a preferiblemente -30 °C a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula A8 se pueden purificar mediante cromatografía en columna y cristalizar en un disolvente como acetato de etilo, etanol, metanol, o heptano o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula A9 se tratan con una cantidad catalítica de 4-metoxi-TEMPO exento de radicales e hipoclorito de sodio en presencia de bromuro de potasio y una solución saturada de bicarbonato de sodio para dar una mezcla bruta de los compuestos de fórmula A10, que se pueden purificar mediante cromatografía en columna para dar los compuestos del título.

El compuesto de partida y los agentes en el procedimiento anteriormente descrito están disponibles comercialmente o son bien conocidos en la técnica, o se pueden preparar con facilidad mediante procedimientos convencionales bien conocidos de una persona experta en este campo a partir de uno o más compuestos disponibles comercialmente o conocidos.

A partir de ahora en el presente documento, la presente invención se ilustrará por medio de Ejemplos, pero la presente invención no deberá interpretarse como limitada a los mismos.

Ejemplo 1

Ácido 6-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico



El compuesto (a) anterior se preparó de acuerdo con los procedimientos y ejemplos descritos en el documento US20050233988 A1 de Nomura y col., que se ha incorporado por referencia en su totalidad al presente documento.

A una mezcla enfriada (0°C) de Compuesto (a) (20,0 g, 44,8 mmol) en acetato de etilo (160 ml) que contiene 4-metoxi-TEMPO (200,0 mg, 1,06 mmol) y bromuro de potasio (556 mg, 4,66 mmol) se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) e hipoclorito de sodio (28,0 ml, 37,6-48,8 mmol), gota a gota, de forma que la temperatura no supere los 10°C. Se tomó una muestra a los 30 minutos tras el final de la adición, se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. El análisis mediante HPLC (35SGLT) mostró una mezcla 1:1 de Compuesto (a) y Compuesto 1. Tras una hora de agitación entre 0-15°C, se agregó gota a gota más hipoclorito de sodio (10-13%, 5,00 ml, 6,71-8,73 mmol). La agitación se continuó durante 1-1,5 h más. El análisis mediante HPLC siguió mostrando que seguía estando presente material de partida. Se agregó lentamente más hipoclorito de sodio (10-13%, 5,00 ml, 6,71-8,73 mmol). Se tomó una muestra a los 30 minutos. Se agregó lentamente más hipoclorito de sodio (10-13%, 5,00 ml, 6,71-8,73 mmol). Se retiró el baño de agua y la mezcla opaca de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla se diluyó con HCl 0,5 N (200 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se desarrolló una emulsión se dejó que la mezcla se separara durante la noche.

Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró hasta que quedaron aproximadamente 100 ml de disolvente, a continuación se agregaron 80 g de gel de sílice, y la mezcla se concentró hasta sequedad. La cromatografía instantánea con MeOH/EtOAc al 2% en una columna de 220 g de gel de sílice dio como resultado 6,49 g (rendimiento del 31,81%) de un sólido de color amarillo (Compuesto 1).

Ejemplo 2

Ejemplo biológico

Ensayo

Procedimiento:

Células CHOK1 que expresaban el SGLT2 humano se sembraron en placas de 96 pocillos de paredes blancas a

5 una densidad de 50.000 células/pocillo en la mezcla nutriente F-12 (F-12 de Ham) que contenía suero de ternera fetal al 10%, 400 mg/ml de Geneticina, 50 unidades/ml de penicilina G sodio (Gibco-BRL) y 50 mg/ml de sulfato de estreptomicina. Tras 2 días de cultivo a 37° C en una atmósfera húmeda que contenía CO₂ al 5%, las células se lavaron una vez con tampón de ensayo (NaCl 137 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Hepes 50 mM, y Tris 20 mM, pH 7,4) y se incubaron con 80 ml del tampón que contenía los compuestos de ensayo durante 10 min a 37° C. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO. La concentración final de DMSO fue del 0,5%. La reacción de transporte se inició con la adición de 20 ml de solución de [¹⁴C]-metil- α -D-glucopiranosido (¹⁴C-AMG, 0,08 uCi por pocillo) (concentración final, 0,5 mM). Tras incubación durante 2 horas a 37° C, se detuvo la recaptación mediante aspiración de la mezcla de incubación, las células se lavaron tres veces con PBS enfriado en hielo. A continuación, 10 las células se solubilizaron con NaOH 0,3 N y se añadió escintalina para determinar la radioactividad en un contador de centelleo en medio líquido. La recaptación no específica de AMG se definió como la que se produce en presencia de 100 mM de florizina, un inhibidor específico de cotransportador de glucosa dependiente de sodio. La recaptación específica se normalizó para las concentraciones de proteína medidas según el procedimiento de Bradford. Los valores de la concentración inhibidora del 50% (CI₅₀) se calcularon a partir de las curvas dosis respuesta por el 15 procedimiento de los mínimos cuadrados.

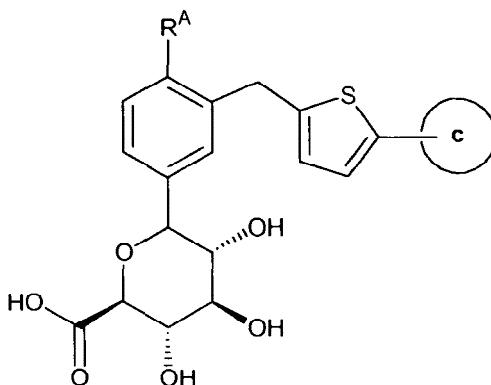
El Compuesto 1 se ensayó en el ensayo anterior con los siguientes resultados:

Resultados: CI₅₀ para la inhibición del SGLT2 humano = 1,1 mM

20 Aunque la anterior memoria descriptiva enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales en tanto entren en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

- 5 R^A es un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior; y
 el anillo c es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de
 halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un
 grupo haloalcoxilo inferior, un grupo metilendioxilo, un grupo etilenoxilo, un grupo monoalquilamino o
 10 dialquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo inferior; o un
 grupo heterociclilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de
 halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un
 grupo haloalcoxilo inferior, un grupo monoalquilamino o dialquilamino inferior, un grupo carbamoilo, y un grupo
 monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo inferior;
 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo,
 15 siendo el profármaco
 un éster o un carbonato, formado haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula
 (I) con un agente acilante sustituido con un alquilo, alcoxilo o arilo; o
 un éster o amida, formado haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula (I) con
 un α- aminoácido o un β-amino ácido, y
 20 significando inferior una cadena de carbonos lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

2. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la
 reivindicación 1, en el que el anillo c es un grupo fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo
 constituido por un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un
 grupo haloalcoxilo inferior, un grupo monoalquilamino o dialquilamino inferior; y un grupo monoalquilamino o dialquilamino inferior; o un grupo
 25 heterociclilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un
 grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, y un grupo haloalcoxilo
 inferior.

3. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la
 reivindicación 2, en el que el anillo c es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un
 grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo haloalcoxilo inferior; o un
 grupo heterociclilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo
 30 inferior.

4. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la
 reivindicación 1, en el que el grupo heterociclilo es un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo
 35 pirazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrazolilo, o un grupo oxazolilo.

5. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la
 reivindicación 1, en el que el anillo c es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo ciano, o un
 grupo piridilo sustituido con un átomo de halógeno.

6. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la
 reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C₁₋₃.

7. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la
 reivindicación 1, en el que el anillo c es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno.

8. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^A es alquilo C₁₋₃ y el anillo c es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno.
9. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^A es metilo y el anillo c es un grupo fenilo sustituido con F.
- 5 10. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto es ácido 6-{3-[5-(4-fluorofenil)-tiofen-2-ilmetil]-4-metil-fenil}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-carboxílico; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un profármaco del mismo.
11. El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^A es halógeno.
- 10 12. El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el anillo c es un grupo piridilo sustituido con un átomo de halógeno.
13. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^A es cloro y el anillo c es un grupo piridilo sustituido con F.
- 15 14. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto es ácido 6-{4-cloro-3-[5-(6-fluoro-piridin-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-fenil}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-pirán-2-carboxílico; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un profármaco del mismo.
- 20 15. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo en mezcla con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico, en la que en la que el profármaco es un éster o un carbonato, formado haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula (I) con un agente acilante sustituido con un alquilo, alcoxilo o arilo; o un éster o amida, formado haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula (I) con un α-aminoácido o un β-amino ácido.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además otro agente antidiabético.
- 25 17. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo tal como se ha definido en la reivindicación 1, para usar en un procedimiento para tratar o retrasar la progresión o inicio de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, niveles elevados de glicerol el sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, o hipertensión.
- 30 18. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo tal como se ha definido en la reivindicación 1 solo o en combinación con otro agente antidiabético, un agente para tratar las complicaciones diabéticas, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente de antiagregación plaquetaria, un agente antiaterosclerótico y/o un agente hipolipidemiante, para usar en un procedimiento para tratar la diabetes mellitus de tipo 1 o 2.
- 35