

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 863**

51 Int. Cl.:

**C07D 309/10** (2006.01)

**A61K 31/351** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2007 E 07728702 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2024352**

54 Título: **Derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de este tipo, su uso y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

**03.05.2006 EP 06113412**

**27.11.2006 EP 06124833**

**14.02.2007 WO PCT/EP2007/051411**

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

**16.09.2013**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**ECKHARDT, MATTHIAS;  
HIMMELSBACH, FRANK;  
EICKELMANN, PETER;  
SAUER, ACHIM y  
THOMAS, LEO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

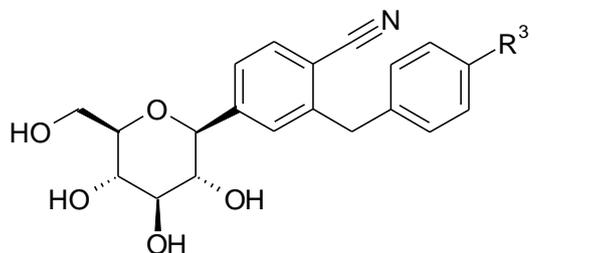
**ES 2 422 863 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de este tipo, su uso y procedimiento para su fabricación.

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



5 en donde el grupo  $R^3$  se define aquí en lo que sigue, incluidos sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I según la invención, así como al uso de un compuesto según la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos metabólicos. Además, la invención se refiere a procedimientos para preparar una composición farmacéutica, así como a un compuesto según la invención.

En la bibliografía, los compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2 han sido propuestos para el tratamiento de enfermedades, en particular la diabetes.

15 Grupos aromáticos sustituidos con glucopiranosilo y la preparación de los mismos y su posible actividad en calidad de inhibidores de SGLT2 son conocidos por la solicitud internacional WO 2005/092877 y las publicaciones citadas en la misma.

**Objetivo de la invención**

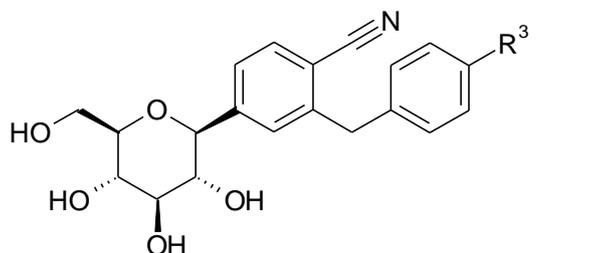
20 El propósito de la presente invención es encontrar nuevos derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo, particularmente aquellos que son activos con respecto al cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, particularmente SGLT2. Un objetivo adicional de la presente invención es descubrir derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo que tengan un efecto inhibitor mejorado sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2 *in vitro* y/o *in vivo* comparado con compuestos conocidos y estructuralmente similares y/o que tengan mejores propiedades farmacológicas o farmacocinéticas.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que sean adecuadas para la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos, en particular la diabetes.

25 Otros objetivos de la presente invención serán evidentes para los expertos como resultado directo de los comentarios anteriores y siguientes.

**Objeto de la invención**

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



30 en la que

$R^3$  significa ciclopropilo, ciclobutilo,

o un derivado de los mismos, en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo  $\beta$ -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (alquil  $C_{1-18}$ )carbonilo, (alquil  $C_{1-18}$ )oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil  $C_{1-3}$ )-carbonilo;

35 incluidos sus tautómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos; y sus sales fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales fisiológicamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibitor del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2. Además, los compuestos según la invención pueden tener un efecto inhibitor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT1. En comparación con un posible efecto inhibitor sobre SGLT1, los compuestos según la invención inhiben preferiblemente SGLT2 de forma selectiva.

La presente invención también se refiere a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, que contienen al menos un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente aceptable según la invención, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o estados que puedan verse influenciados por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2.

Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento de uno o más trastornos metabólicos.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una de las sales fisiológicamente aceptables del mismo para preparar una composición farmacéutica para prevenir la degeneración de células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de células beta pancreáticas.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una de las sales fisiológicamente aceptables del mismo para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar, retrasar o tratar enfermedades o estados atribuidos a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente que lo necesite.

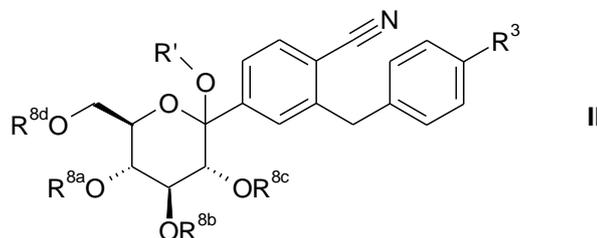
Esta invención también se refiere al uso de al menos un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, en particular SGLT2.

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la invención, que se caracteriza porque un compuesto de acuerdo con la invención, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, se incorpora en uno o más vehículos y/o diluyentes inertes mediante un método no químico.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general I según la invención, que se caracteriza porque

a) con el fin preparar compuestos de fórmula general I que se definen como se indica en lo que antecede y en lo sucesivo,

un compuesto de fórmula general II



en la que

R' significa H, alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-18</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-18</sub>)oxicarbonilo, arilcarbonilo y aril-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo, en donde los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o poli-sustituidos con halógeno;

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>,

R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup>, independientemente entre sí, significan hidrógeno o un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo (alquil C<sub>1-4</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)oxicarbonilo, arilcarbonilo, aril-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo y aril-(alquil C<sub>1-3</sub>)-oxicarbonilo, o significan un grupo R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>Si o un grupo cetal o acetal, particularmente un grupo alquilideno o arilalquilideno cetal o acetal, mientras que en cada caso dos grupos R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup> adyacentes pueden formar un grupo cetal o acetal

5 cíclico o un puente 1,2-di(alcoxi C<sub>1-3</sub>)-1,2-di(alquil C<sub>1-3</sub>)-etileno, mientras que las formas de puente etileno mencionadas anteriormente, junto con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo piranosico, pueden formar un anillo dioxano sustituido, particularmente un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxi C<sub>1-3</sub>)-1,4-dioxano, y mientras que los grupos alquilo, alilo, arilo y/o bencilo pueden estar mono- o poli-sustituidos con halógeno o alcoxi C<sub>1-3</sub>, y mientras que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino; y

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, independientemente entre sí, significan alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo o aril-(alquilo C<sub>1-3</sub>), en donde los grupos arilo o alquilo pueden estar mono- o poli-sustituidos con halógeno;

mientras que por los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos se

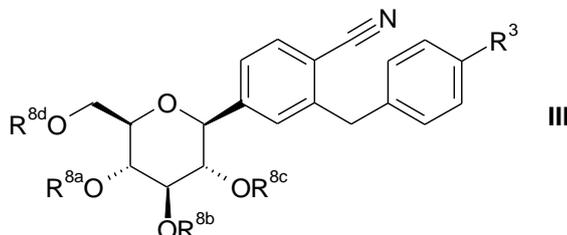
10 quieren dar a entender grupos fenilo o naftilo, preferiblemente grupos fenilo;

y en donde el grupo R<sup>3</sup> se define como antes en esta memoria y como aquí en lo que sigue;

se hace reaccionar con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted, mientras que cualesquiera grupos protectores presentes se escinden simultánea o posteriormente; o

b) con el fin de preparar compuestos de fórmula general I,

15 un compuesto de fórmula general III



en donde R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup> y R<sup>3</sup> se definen como antes en esta memoria y como aquí en lo que sigue, con la condición de que al menos un sustituyente seleccionado de R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup> no sea hidrógeno;

se escinden los grupos protectores R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup> que no sean hidrógeno; y

20 si se desea, un compuesto de fórmula general I, así obtenido, se convierte mediante acilación en un correspondiente compuesto de acilo de fórmula general I, y/o

si es necesario, cualquier grupo protector utilizado en las reacciones descritas anteriormente se escinde y/o

si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se separa en sus estereoisómeros y/o

25 si se desea, un compuesto de fórmula general I obtenido de esta manera se convierte en sus sales, en particular, para un uso farmacéutico, en sus sales fisiológicamente aceptables.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a nuevos compuestos intermedios según se describen en los esquemas de reacción en la parte experimental que aparece aquí en lo que sigue.

### Descripción detallada de la invención

30 Los aspectos de acuerdo con la presente invención, en particular los compuestos, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos, se refieren a derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de fórmula general I según se define antes en esta memoria y aquí en lo que sigue, o derivados de los mismos, incluidos tautómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos, y sus sales fisiológicamente aceptables.

En lo que sigue se describen formas de realización preferidas alternativas de la presente invención:

De acuerdo con la presente invención R<sup>3</sup> significa ciclopropilo, ciclobutilo.

35 Preferiblemente, todos los grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están no sustituidos o solamente el grupo hidroxilo O-6 del grupo β-D-glucopiranosilo está sustituido como se define. Sustituyentes preferidos se seleccionan de (alquil C<sub>1-8</sub>)carbonilo, (alquil

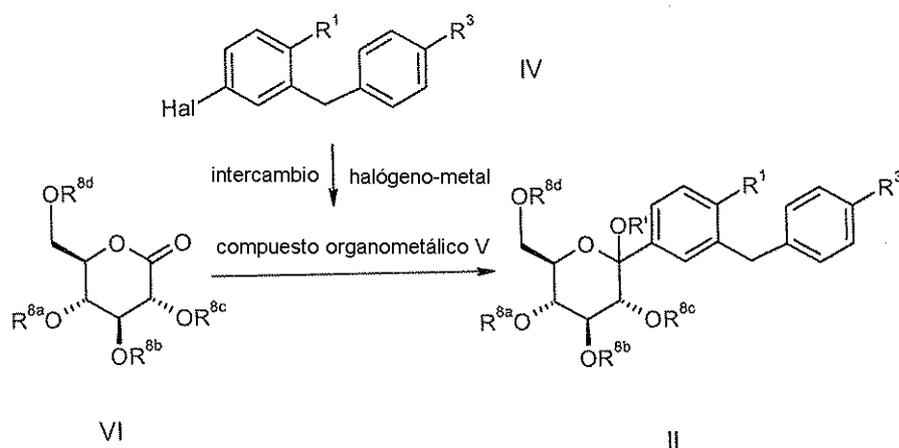
C<sub>1-8</sub>)oxicarbonilo y fenilcarbonilo. Sustituyentes incluso más preferidos se seleccionan de acetilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo, en particular acetilo y etoxicarbonilo.

La nomenclatura en las fórmulas estructurales usadas antes y en lo sucesivo, en las que un enlace de un sustituyente de un grupo cíclico tal como, por ejemplo, un anillo fenilo, se muestra hacia el centro del grupo cíclico, indica, a menos que se especifique lo contrario, que este sustituyente puede estar unido a cualquier posición libre del grupo cíclico que porta un átomo de H.

- 5 Los compuestos según la invención pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis conocidos en principio. Preferiblemente, los compuestos se obtienen mediante los siguientes métodos según la invención que se describen con más detalle a continuación.

10 Los derivados de glucosa de fórmula II según la invención pueden sintetizarse a partir de D-gluconolactona o su derivado, añadiendo el compuesto de bencilbenceno deseado en forma de un compuesto organometálico (Esquema 1).

Esquema 1: Adición de un Compuesto Organometálico a una Gluconolactona

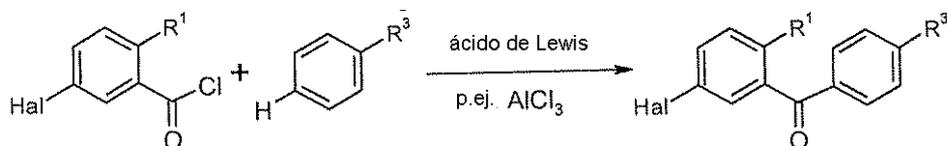


15 La reacción según el Esquema 1 se lleva a cabo, preferiblemente, comenzando a partir de un compuesto de bencilbenceno halogenado de fórmula general IV, en la que Hal significa cloro, bromo o yodo. R<sup>1</sup> en el Esquema 1 significa ciano o un grupo que se puede convertir subsiguientemente en un grupo ciano tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o uno de sus derivados, un grupo boro o sililo, una función aldehído protegida o enmascarada tal como, p. ej., acetal o tiazol, o una funcionalidad amino protegida o enmascarada tal como, p. ej., nitro. El reactivo de Grignard o de litio de bencilbenceno (V) se puede preparar a partir del correspondiente bencilbenceno IV clorado, bromado o yodado a través de la denominada reacción de intercambio halógeno-metal o insertando el metal en el enlace carbono-halógeno. El intercambio halógeno-metal para sintetizar el correspondiente compuesto de litio V se puede llevar a cabo, por ejemplo, con un compuesto de organolitio, tal como, p. ej., n-, sec- o terc.-butil-litio. El compuesto de magnesio análogo también se puede generar mediante un intercambio halógeno-metal con un reactivo de Grignard adecuado tal como, p. ej., bromuro o cloruro de isopropil- o sec.-butil-magnesio, o diisopropil- o di-sec.-butilmagnesio sin o con la presencia de una sal adicional tal como, p. ej., cloruro de litio, que puede acelerar el proceso de metalación; el compuesto de organomagnesio transmetalante específico también se puede generar in situ a partir de precursores adecuados (véase. p. ej., *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396-3399 y *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 165-169 y referencias citadas en ellas). Además, también se pueden emplear complejos ato de compuestos de organomagnesio que resultan de combinar, p. ej., cloruro o bromuro de butilmagnesio o cloruro o bromuro de isopropilmagnesio y butil-litio (véase, p. ej. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594-2596 y *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4841-4844 y referencias citadas en ellas). Las reacciones de intercambio halógeno-metal se llevan a cabo preferiblemente entre 40 °C y -100 °C, de modo particularmente preferible entre 10 °C y -80 °C, en un disolvente inerte o mezclas de las mismas, tal como, por ejemplo, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, hexano, dimetilsulfóxido, diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos derivatizados de magnesio o litio, así obtenidos, se pueden transmetalatar opcionalmente con sales de metales, tales como, p. ej., triclورو de cerio, cloruro o bromuro de cinc, cloruro o bromuro de indio, para formar compuestos organometálicos (V) alternativos, adecuados para la adición. Como alternativa, el compuesto organometálico V también puede prepararse insertando un metal en el enlace carbono-halógeno del compuesto haloaromático IV. El litio o el magnesio son metales elementales adecuados para esta transformación. La inserción se puede conseguir en disolventes, tales como, p. ej., dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, hexano, dimetilsulfóxido y sus mezclas, a temperaturas que oscilan entre -80 y 100 °C, preferiblemente a -70 hasta 40 °C. En los casos en los que no tiene lugar una reacción espontánea, podría ser necesaria una activación previa del metal, tal como, p. ej., tratamiento con 1,2-dibromoetano, yodo, cloruro de trimetilsililo, ácido acético, ácido clorhídrico y/o tratamiento con ultrasonidos. La adición del compuesto organometálico V a gluconolactona o derivados de la misma (VI) se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 40 °C y -100 °C, de modo particularmente preferible a 0 hasta -80 °C, en

un disolvente inerte o mezclas del mismo, para obtener el compuesto de fórmula II. Todas las reacciones que preceden se pueden realizar en aire, a pesar de que se prefiere la ejecución bajo una atmósfera de gas inerte tal como argón y nitrógeno. La reacción de metalación y/o acoplamiento también se puede llevar a cabo en microrreactores y/o micromezcladores que permiten elevadas velocidades de intercambio; por ejemplo, de forma análoga a los procedimientos descritos en el documento WO 2004/076470. Disolventes adecuados para la adición del grupo fenilo V metalado a la gluconolactona VI apropiadamente protegida son, p. ej., dietiléter, dimetoxietano, benceno, tolueno, cloruro de metileno, hexano, tetrahidrofurano, dioxano, *N*-metilpirrolidona y sus mezclas. Las reacciones de adición se pueden llevar a cabo sin cualesquiera adyuvantes adicionales o, en el caso de participantes de acoplamiento que reaccionan lentamente, en presencia de un promotor tal como, p. ej.,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  o  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (véase M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/Nueva York/Brisbane/Toronto/Singapur, 1994). Definiciones preferidas de los sustituyentes  $\text{R}^8$  en el Esquema 1 son bencilo, bencilo sustituido, alilo, trialkilsililo, de modo particularmente preferible trimetilsililo, triisopropilsililo, alilo, 4-metoxibencilo y bencilo. Si dos sustituyentes  $\text{R}^8$  adyacentes están enlazados juntos, estos dos sustituyentes son preferiblemente parte de un bencilidenacetel, 4-metoxibencilidenacetel, isopropilacetel o constituyen un dioxano con 2,3-dimetoxi-butileno, el cual está enlazado a través de las posiciones 2 y 3 del butano con los átomos de oxígeno adyacentes de la piranosa. El grupo  $\text{R}'$  significa preferiblemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquil  $\text{C}_{1-4}$ -carbonilo o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ -carbonilo, de manera particularmente preferible hidrógeno, metilo o etilo. El grupo  $\text{R}'$  se introduce después de la adición del compuesto organometálico V o un derivado del mismo, a la gluconolactona VI. Si  $\text{R}'$  es igual a hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , la solución de reacción se trata con un alcohol tal como, p. ej., metanol o etanol o agua en presencia de un ácido tal como, p. ej., ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.  $\text{R}'$  también se puede fijar después de la preparación del compuesto hidrogenado II haciendo reaccionar el grupo hidroxilo anómero con un electrófilo adecuado tal como, p. ej., yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, yoduro de etilo, sulfato de dietilo, cloruro de acetilo o anhídrido acético, en presencia de una base tal como, p. ej., trietilamina, etildiisopropilamina, carbonato de sodio o potasio o cesio, hidróxido de sodio o potasio o cesio. El grupo hidroxilo también se puede desprotonar antes de la adición del electrófilo, por ej. con hidruro de sodio. Durante la instalación de  $\text{R}'$  los grupos protectores  $\text{R}^8$  se pueden escindir si son lábiles bajo las condiciones de reacción empleadas, dando como resultado el compuesto correspondientemente protonado, es decir el compuesto II, en el que  $\text{R}^8$  es igual a H.

La síntesis del compuesto haloaromático de fórmula IV puede realizarse utilizando transformaciones convencionales en la química orgánica, o al menos mediante métodos conocidos en la bibliografía especializada en síntesis orgánica (véase, entre otros, J. March, *Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4ª edición, John Wiley & Sons, Chichester/Nueva York/Brisbane/Toronto/Singapur, 1992 y la bibliografía citada en esta publicación). De forma más específica, el uso de metales de transición y compuestos organometálicos para la síntesis de compuestos aromáticos se ha detallado en diferentes monografías (véase, por ejemplo, L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruisje, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín/Heidelberg, 1998; M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/Nueva York/Brisbane/Toronto/Singapur, 1994; P.J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997 y referencias citadas en ese documento). Las estrategias de síntesis descritas a continuación proporcionan una demostración de esto, a título de ejemplo. Además, la parte de aglicona se puede ensamblar también con el resto piranosa ya presente, utilizando los mismos enfoques de síntesis.

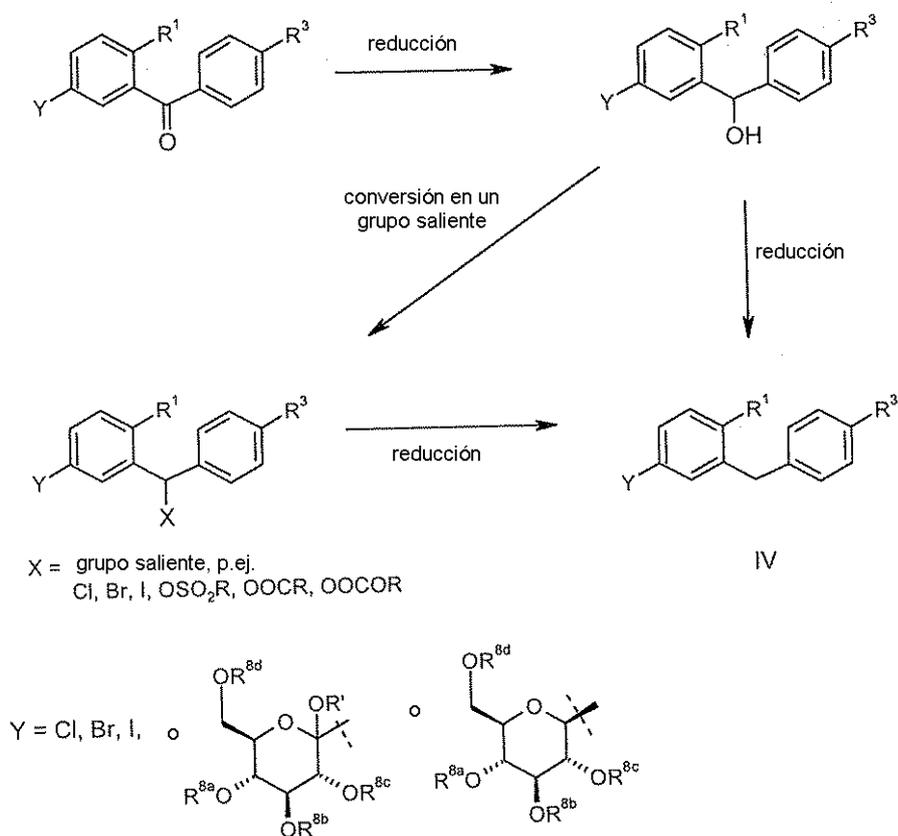
Esquema 2: Síntesis del Fragmento de Diarilcetona



El Esquema 2 muestra la preparación de un compuesto precursor que puede servir para la síntesis del compuesto haloaromático de fórmula IV, comenzando a partir de un cloruro de benzoilo y un segundo grupo aromático, aplicando condiciones de acilación de Friedel-Crafts o sus variaciones.  $\text{R}^1$  en el Esquema 2 significa ciano o un grupo que se puede convertir subsiguientemente en un grupo ciano tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o uno de sus derivados, una función aldehído protegida o enmascarada tal como, p. ej., tioacetel o tiazol, o una funcionalidad amino protegida o enmascarada tal como, p. ej., nitro. Esta reacción clásica tiene un amplio campo de sustratos y se lleva a cabo habitualmente en presencia de un catalizador que se utiliza en cantidades catalíticas o estequiométricas tal como, por ejemplo,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ , yodo, hierro,  $\text{ZnCl}_2$ , ácido sulfúrico, o ácido trifluorometanosulfónico. En lugar del cloruro de benzoilo también se puede utilizar el correspondiente ácido carboxílico, anhídrido, éster o benzonitrilo. Las reacciones se realizan preferentemente en hidrocarburos clorados tales como, por ejemplo, diclorometano y 1,2-dicloroetano a temperaturas de  $-30^\circ\text{C}$  a  $120^\circ\text{C}$ , preferiblemente de

30°C a 100°C. Sin embargo, también son posibles reacciones exentas de disolvente o reacciones en un horno de microondas.

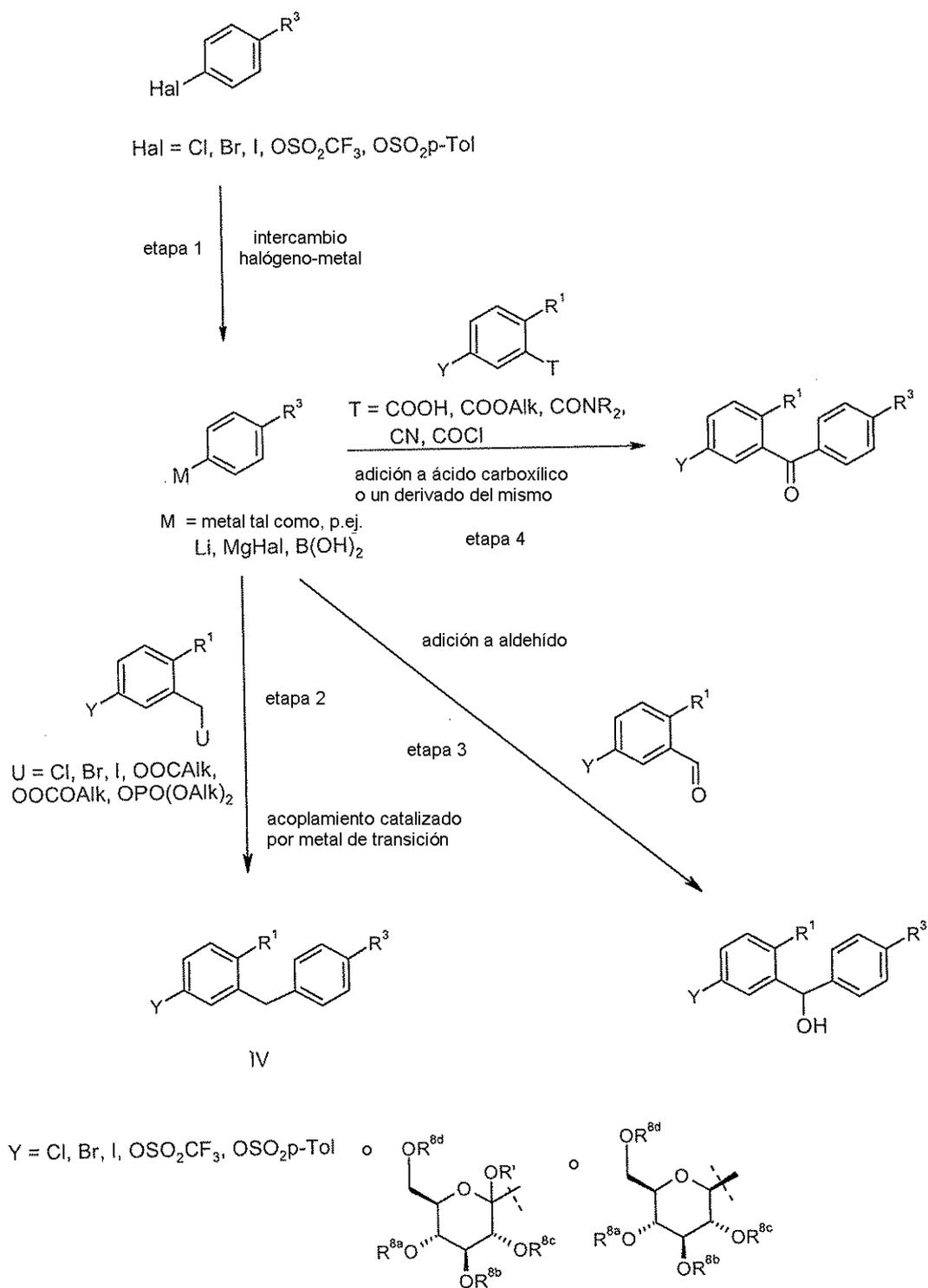
Esquema 3: Reducción de Diarilcetonas y Diarilmetanoles en Diarilmetanos



- 5 En el Esquema 3 el sustituyente R significa alquilo C<sub>1-3</sub> o arilo y R<sup>1</sup> significa ciano o un grupo que se puede convertir subsiguientemente en un grupo ciano tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o uno de sus derivados, un grupo boro o sililo, una función aldehído protegida o enmascarada tal como, p. ej., acetal o tiazol, o una función amino protegida o enmascarada tal como, p. ej., nitro. Partiendo de la diarilcetona o del diarilmetanol, se puede obtener el diarilmetano en una o dos etapas de reacción. La diarilcetona puede reducirse al diarilmetano en dos etapas a través del correspondiente difenilmetanol, o en una etapa. En la variante de dos etapas, la cetona se reduce con un agente reductor tal como, por ejemplo, un hidruro metálico tal como, por ejemplo, NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub> o iBu<sub>2</sub>AlH para formar el alcohol. El alcohol resultante se puede convertir en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub>, InCl<sub>3</sub> o AlCl<sub>3</sub> o un ácido de Brønsted tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético o ácido acético con un agente reductor tal como, p. ej., Et<sub>3</sub>SiH, NaBH<sub>4</sub> o Ph<sub>2</sub>SiClH en el difenilmetano deseado. El procedimiento en una etapa que comienza a partir de la cetona para obtener el difenilmetano puede realizarse, por ejemplo, con un silano como por ejemplo Et<sub>3</sub>SiH, un borohidruro tal como, por ejemplo, NaBH<sub>4</sub>, o un hidruro de aluminio tal como LiAlH<sub>4</sub> en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted tal como, por ejemplo, BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub>, tris(pentafluorofenil)borano, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, cloruro de aluminio o InCl<sub>3</sub>. Las reacciones se realizan preferiblemente en disolventes tales como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano, tolueno, o acetonitrilo, o mezclas de los mismos, a temperaturas de -30°C a 150°C, preferiblemente de 20°C a 100°C. Reducciones con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición tal como, por ejemplo, Pd sobre carbón vegetal, son otro posible método de síntesis. También son posibles reducciones según Wolff-Kishner o sus variantes. La cetona se convierte, primeramente, con hidrazina o su derivado tal como, por ejemplo, 1,2-bis(terc-butildimetilsilil)hidrazina, en la hidrazona que se degrada en condiciones de reacción fuertemente básicas y calentando, para formar el difenilmetano y nitrógeno. La reacción puede realizarse en una etapa de reacción, o después del aislamiento de la hidrazona o su derivado en dos etapas de reacción separadas. Bases adecuadas incluyen, p. ej., KOH, NaOH o KOtBu en disolventes tales como, p. ej., etilenglicol, tolueno, DMSO, 2-(2-butoxi)etanol o terc-butanol; también son posibles reacciones exentas de disolvente. Las reacciones pueden realizarse a temperaturas entre 20°C y 250°C, preferiblemente entre 80°C y 200°C. Una alternativa a las condiciones básicas de la reducción de Wolff-Kishner es la reducción de Clemmensen, que se realiza bajo condiciones ácidas, que también puede utilizarse en la presente memoria. La función alcohol en el diarilmetanol también puede transformarse, en primer lugar, en un mejor grupo saliente tal como, p. ej., cloruro,
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

bromuro, yoduro, acetato, carbonato, fosfato o sulfato; la posterior etapa de reducción para formar el diarilmetano está ampliamente descrita en la bibliografía de química orgánica.

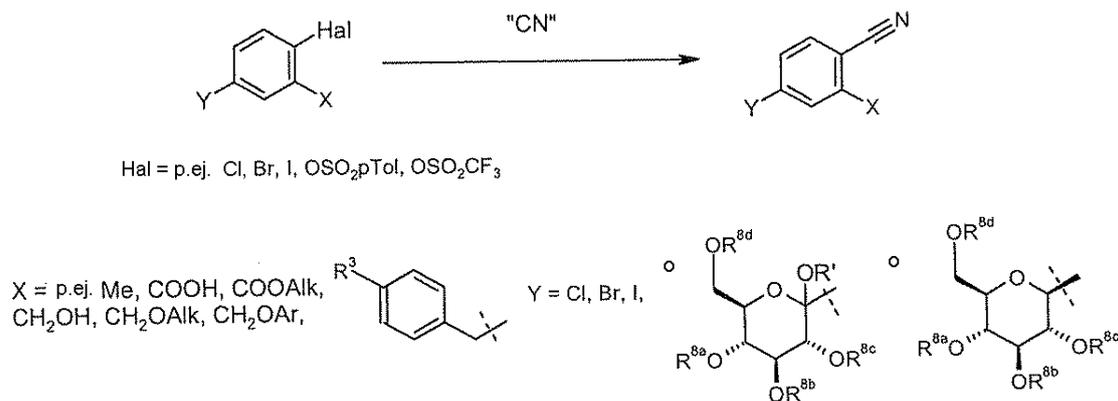
Esquema 4: Síntesis de la Unidad Diarilmetano y sus Posibles Compuestos Precusores



5 En el Esquema 4 R<sup>1</sup> significa ciano o un grupo que se puede convertir subsiguientemente en un grupo ciano tal como cloro, bromo, carboxi, éster carboxílico, carboxamida o uno de sus derivados, un grupo boro o sililo, una función aldehído protegida o enmascarada tal como, p. ej., acetal o tiazol, o una función amino protegida o

enmascarada tal como, p. ej., nitro. El término "Alk" significa alquilo C<sub>1-4</sub> y cada sustituyente R se selecciona, independientemente uno de otro, del grupo consistente en H, alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>. El Esquema 4 esboza la síntesis de diarilmetanos y posibles compuestos precursores de los mismos, partiendo de un grupo fenilo metalado. Los compuestos aromáticos sustituidos con litio o magnesio pueden sintetizarse a partir de compuestos aromáticos clorados, bromados o yodados mediante una reacción de intercambio de halógeno-metal con, por ejemplo, butil-litio, halogenuro de isopropilmagnesio, o diisopropilmagnesio, o mediante la inserción del metal elemental en el enlace halógeno-carbono. El correspondiente compuesto sustituido con boro tal como, por ejemplo, ácido bórico, éster de ácido bórico o dialquilarilborano, es accesible a partir de estos grupos fenilo metalados mediante una reacción con un electrófilo de boro tal como, por ejemplo, éster de ácido bórico o su derivado. Además, el compuesto aromático borado también puede prepararse a partir del precursor halogenado o pseudohalogenado correspondiente y de un compuesto diboro o borano mediante un metal de transición, por ejemplo reacción catalizada con paladio (véase por ejemplo *Tetrahedron Lett.* **2003**, pág. 4895-4898 y referencias citadas en ese documento). Los compuestos de fenilo sustituidos con litio o magnesio se añaden a los benzaldehídos (etapa 3) y ácidos benzoicos o sus derivados (etapa 4) tales como ésteres de ácido benzoico, benzamidas tales como, por ejemplo, de tipo Weinreb, benzonitrilos, o cloruros de benzoilo. Estas reacciones pueden realizarse, principalmente, sin otro catalizador de metal de transición o la transmetalación de otro metal tal como, por ejemplo, cerio, indio o cinc; a veces, el uso de una de estas últimas alternativas resulta ventajoso. Pueden añadirse ácidos arilbóricos a benzaldehídos por medio de un catalizador de rodio formando el diarilmetanol respectivo (véase por ejemplo *Adv. Synth. Catal.* **2001**, págs. 343-350 y referencias citadas en ese documento). Además, los ácido arilbóricos, sus ésteres, los dialquilarilboranos o los ariltrifluoroboratos pueden acoplarse con cloruros de benzoilo, mediando un metal de transición tal como, por ejemplo, paladio, un complejo o una sal del mismo, produciendo diarilcetonas. Los grupos fenilo metalados pueden hacerse reaccionar con electrófilos de bencilo tales como cloruros, bromuros o yoduros de bencilo, produciendo diarilmetanos. Los compuestos de fenilo derivatizados con litio o magnesio se hacen reaccionar de forma favorable, pero no siempre de modo necesario, en presencia de un metal de transición tal como, por ejemplo, cobre, hierro o paladio (véase, por ejemplo, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2871-2874 y las referencias citadas en esta publicación). La transmetalación a partir de litio o magnesio a, por ejemplo, boro, estaño, silicio o cinc produce, por ejemplo, los correspondientes ácido bóricos aromáticos, estannanos, silanos o compuestos de cinc, respectivamente, que pueden someterse a un acoplamiento con electrófilos de bencilo, por ejemplo halogenuros de bencilo, carbonatos, fosfatos, sulfonatos o ésteres carboxílicos. La reacción se realiza en presencia de un metal de transición, p. ej. paladio, níquel, rodio, cobre o hierro (véase, p. ej., *Tetrahedron Lett.* **2004**, págs. 8225-8228 y *Org. Lett.* **2005**, págs. 4875-4878 y referencias citadas en ellos).

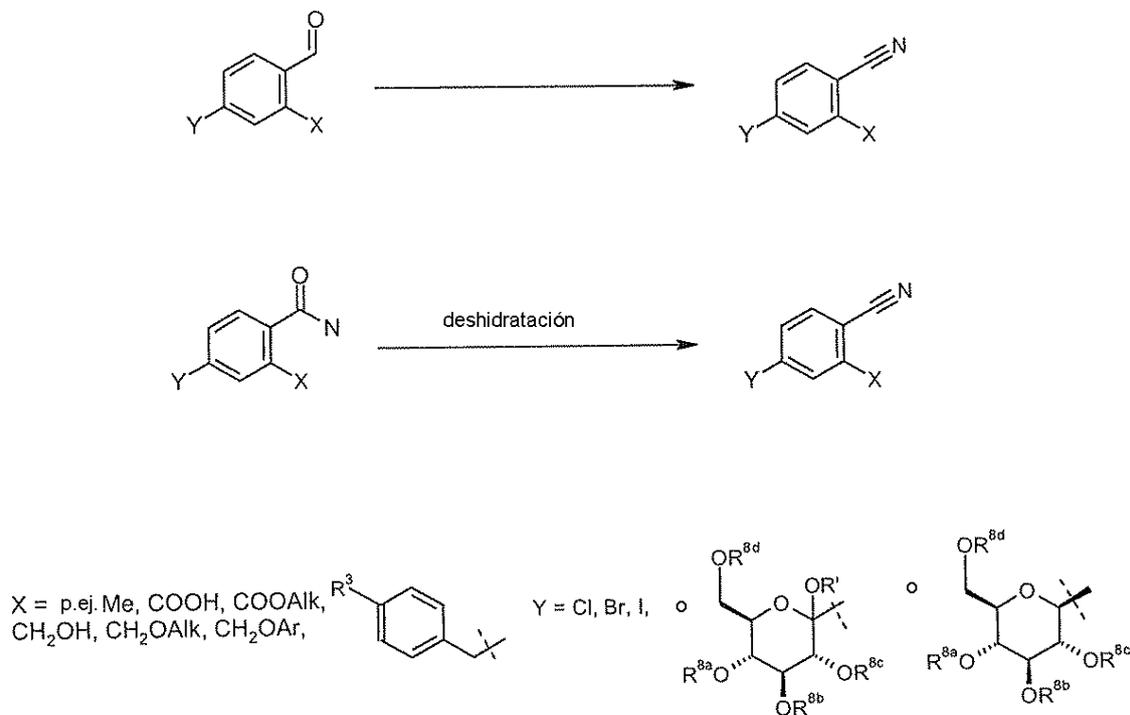
Esquema 5: Introducción del Resto Ciano



El Esquema 5 indica posibles vías para unir el resto ciano al grupo fenilo central en diversas etapas de la síntesis de las moléculas diana. El grupo ciano se puede introducir a través de una reacción de acoplamiento, mediada por un metal de transición, de una fuente de ciano apropiada tal como, p. ej., cianuro de sodio, potasio, cinc o cobre con un grupo fenilo halogenado o pseudo-halogenado. Catalizadores adecuados se pueden derivar de metales de transición tales como, p. ej., paladio, rodio, níquel, hierro o cobre, que se pueden utilizar en forma elemental tal como, p. ej., paladio sobre carbono, en forma de sales tales como, p. ej., cloruro, bromuro o acetato de paladio, o complejos con, p. ej., fosfinas tales como, p. ej., trifenilfosfina, tri-terc.-butilfosfina o dppe, o alquenos tales como, p. ej., dibencilidenacetona. El catalizador activo se puede generar in situ o antes de la adición a la mezcla de reacción. Pueden ser ventajosos aditivos tales como, p. ej., cinc como elemento o sal (véase *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1849-1853 y *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1815-1818 y referencias citadas en ellas). Otro enfoque viable para instalar la funcionalidad ciano es hacer reaccionar el correspondiente compuesto de cinc, magnesio o litio, accesible a partir del compuesto clorado, bromado o yodado a través de una reacción de intercambio de un metal halogenado o mediante inserción del metal respectivo en el enlace halógeno, con un electrófilo de ciano tal como, p. ej., cianuro de

p-tolilsulfonilo, bromuro de cianógeno o cianato de 2-piridilo es otro enfoque viable para instalar la funcionalidad ciano (véase, p. ej. *Synth. Commun.* **1996**, 3709-3714 y referencias citadas en ella).

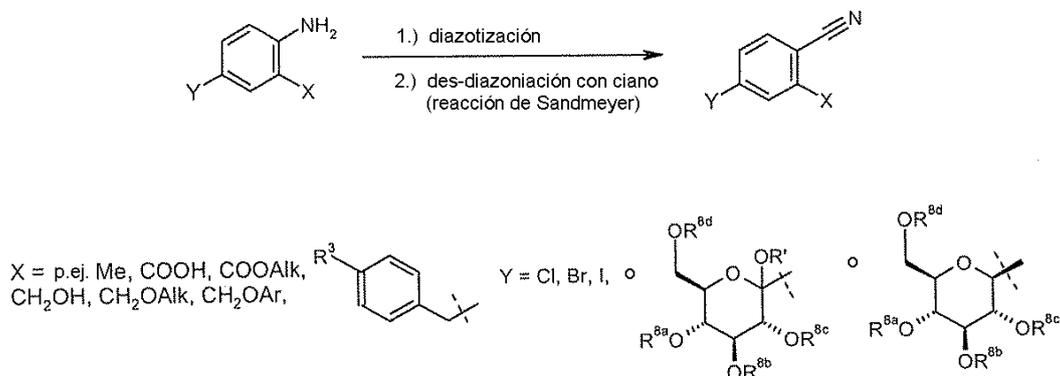
Esquema 6: Introducción del residuo ciano procedente del derivado de aldehído o ácido carboxílico



- 5 Una introducción alternativa del grupo ciano es la síntesis que comienza a partir de un aldehído o carboxamida (Esquema 6). La función aldehído en sí misma puede introducirse como tal, protegida o enmascarada. Los grupos protectores populares para la función aldehído son cetales, pero pueden usarse también otros grupos protectores (véase T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999). Las máscaras adecuadas para la función aldehído son, por ejemplo, olefinas y tiazoles. El aldehído se puede  
 10 convertir en la función ciano utilizando, p. ej., hidroxilamina en combinación con, p. ej., ácido fórmico, ácido clorhídrico concentrado, ácido polifosfórico o piridina-tolueno. La oxima intermedia formada bajo estas condiciones de reacción se puede aislar antes de la deshidratación para suministrar el producto final. También se pueden utilizar reactivos de hidroxilamina alternativos tales como, p. ej., bistrifluoroacetilhidroxilamina y NH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub> y se puede proporcionar el nitrilo sin reactivos adicionales. Reactivos adicionales aplicables son, p. ej., NH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> y nitropropano  
 15 en ácido acético, azida de trimetilsililo o diimida de S,S-dimetilazufre.

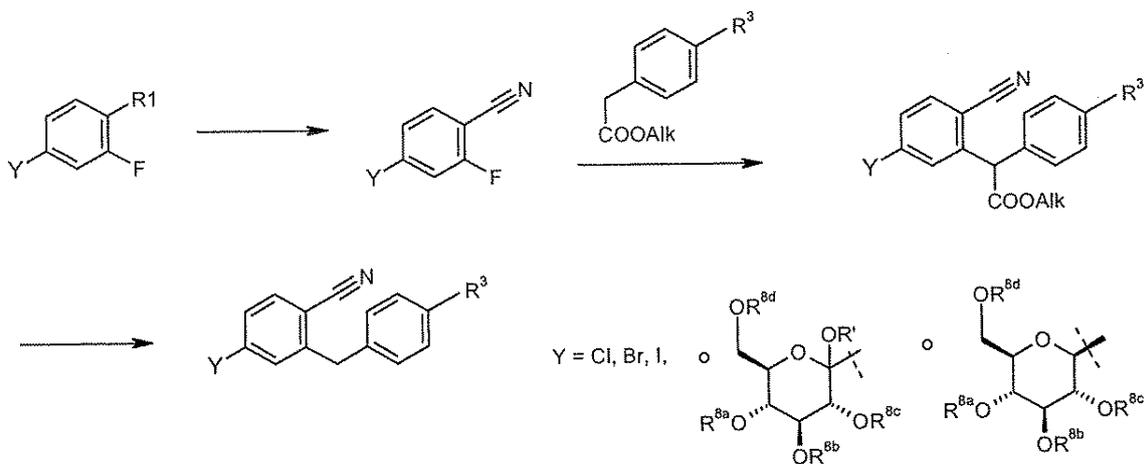
También carboxamidas pueden ser precursores nitrilo adecuados. La conversión se puede llevar a cabo con agentes deshidratantes tales como, p. ej., ácido trifluoroacético, pentóxido de fósforo, POCl<sub>3</sub>, combinación de CCl<sub>4</sub>-fosfina, combinación de Cl<sub>3</sub>COCl-amina, reactivo de Burgess, reactivo de Vilsmeier, SOCl<sub>2</sub> o cloruro cianúrico. Partiendo de la correspondiente carboxamida monoalquilada, ácido carboxílico, éster o cloruro carboxílico también es factible la  
 20 formación del nitrilo en un recipiente sin el aislamiento de cualquier producto intermedio.

Esquema 7: Introducción del residuo ciano procedente del precursor anilina



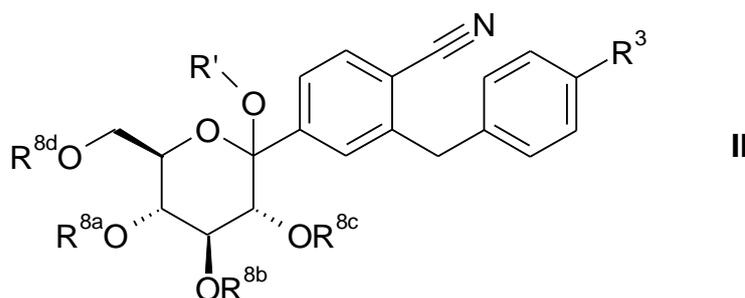
5 Un enfoque bien establecido para introducir la función nitrilo es la denominada reacción de Sandmeyer con cianuro de cobre y el correspondiente compuesto de diazonio, accesible a través de la diazotización del respectivo derivado de anilina. La síntesis de los compuestos de diazonio y su subsiguiente des-diazotización de ciano ha sido ampliamente documentada en la bibliografía de la química orgánica.

Esquema 8: Síntesis Alternativa de la Unidad de Diarilmetano



10 En el Esquema 8 se muestra un enfoque alternativo para la construcción de la Unidad de Diarilmetano. Hace uso de un benzonitrilo sustituido con fluoro en posición orto, que está disponible en el comercio o se puede obtener por métodos antes mencionados. El benzonitrilo sustituido con fluoro en posición orto se hace reaccionar con un fenilacetato de alquilo sustituido con R<sup>3</sup> bajo condiciones básicas (véase, p. ej., J. Org. Chem. 55, 1990, 4817-4821; J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466) seguido de escisión del éster y descarboxilación (véase, p. ej., J. Heterocycl. Chem, 32, 1995, 1461-1466; Org. Prep. Proced. Int. 37, 2005, 550-555) o des-alcoxicarbonilación directa (véase, p. ej., J. Med. Chem. 46, 2003, 5249-5257; Angew. Chem. Int. Ed. 47, 2004, 6493-6496).

15 Para preparar compuestos de fórmula general I, en el procedimiento a) según la invención, un compuesto de fórmula general II



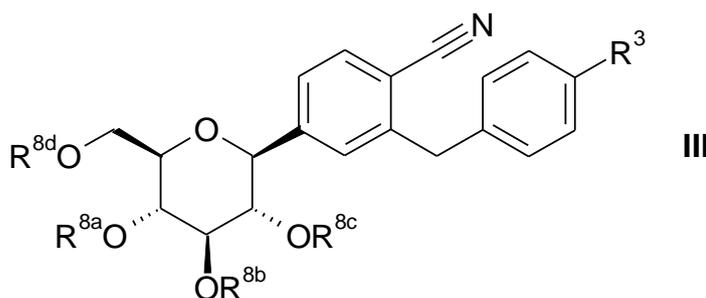
en donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen antes en esta memoria y

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup> son como se definió aquí anteriormente y representan, independientemente entre sí, por ejemplo, acetilo, pivaloilo, benzoilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, alilo, trialquilsililo, bencilo o bencilo sustituido, o en cada caso, dos grupos adyacentes R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup> forman un bencilidenacetal o isopropilidencetal o un grupo 2,3-dimetoxi-butileno que está unido a través de las posiciones 2 y 3 del grupo butileno a los átomos de oxígeno del anillo piranosa, y forma con ellos un dioxano sustituido,

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

Agentes reductores adecuados para la reacción incluyen por ejemplo silanos, tales como trietil-, tripropil-, triisopropil- o difenilsilano, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro de cinc, boranos, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o yoduro de samario. Las reducciones se realizan sin o en presencia de un ácido de Brønsted adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético o ácido acético, o un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro, trimetilsililtriflato, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, triflato de escandio o yoduro de cinc. Dependiendo del agente reductor y del ácido, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, hexano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etanol, agua o sus mezclas, a temperaturas entre -60°C y 120°C. Una combinación particularmente adecuada de reactivos consiste, por ejemplo, en trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro, que se utiliza de forma conveniente en acetonitrilo o diclorometano a temperaturas entre -60°C y 60°C. Además, puede utilizarse hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o níquel-Raney, en disolventes tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, etanol, agua o ácido acético, para la transformación descrita.

Como alternativa, para preparar los compuestos de fórmula general I, según el procedimiento b) según la invención, en un compuesto de fórmula general III



en donde R<sup>3</sup> se define como antes en esta memoria y

R<sup>8a</sup> a R<sup>8d</sup> significan uno de los grupos protectores definidos aquí anteriormente tal como, por ejemplo, un grupo acilo, arilmétilo, alilo, acetal, cetal o sililo, y que puede obtenerse, por ejemplo, mediante reducción del compuesto de fórmula II como se describió aquí anteriormente, se escinden los grupos protectores.

Se entiende que uno o varios de los grupos R<sup>8a</sup> a R<sup>8d</sup> pueden ser cambiados durante los procedimientos de síntesis antes mencionados.

Cualquier grupo protector de acilo utilizado se escinde, por ejemplo, de forma hidrolítica en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido, como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o de forma aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0°C y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10°C y 100°C. Un grupo trifluoroacetilo se escinde, preferiblemente, mediante un tratamiento con un ácido, tal como ácido

clorhídrico, opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como ácido acético, a temperaturas entre 50 y 120°C, o mediante un tratamiento con una disolución de hidróxido de sodio, opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como tetrahidrofurano o metanol, a temperaturas entre 0°C y 50°C.

5 Cualquier grupo protector de acetal o cetal utilizado se escinde, por ejemplo, de forma hidrotrolítica en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o de forma aprótica, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0°C y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10°C y 100°C.

10 Un grupo trimetilsililo se escinde, por ejemplo, en agua, una mezcla acuosa de disolventes o un alcohol inferior, como metanol o etanol, en presencia de una base, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o metóxido de sodio.

15 En disolventes acuosos o alcohólicos, también resultan adecuados ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido acético. Para la escisión en disolventes orgánicos tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano o diclorometano, también es adecuado utilizar reactivos de fluoruro tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio.

20 Un grupo bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se escinde, de modo ventajoso, de manera hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón vegetal, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, acetato de etilo o ácido acético glacial, opcionalmente con la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0°C y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas ambiente entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, pero preferiblemente de 3 a 5 bares. Sin embargo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo se escinde preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

Un grupo terc-butilo o terc-butiloxicarbonilo se escinde preferiblemente mediante un tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o mediante tratamiento con yodotrimetilsilano, opcionalmente utilizando un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol o éter dietílico.

25 En las reacciones descritas anteriormente, cualquier grupo reactivo presente, tal como los grupos etinilo, hidroxilo, amino, alquilamino o imino puede protegerse durante la reacción mediante grupos protectores convencionales, que se escinden de nuevo después de la reacción.

Por ejemplo, un grupo protector para un grupo etinilo puede ser un grupo trimetilsililo o triisopropilo. El grupo 2-hidroxisoprop-2-ilo también puede utilizarse como grupo protector.

30 Por ejemplo, un grupo protector para un grupo hidroxilo puede ser un grupo trimetilsililo, acetilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiraniilo.

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

35 Además, los compuestos de fórmula general I obtenidos pueden separarse en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros como se mencionó aquí anteriormente. Así, por ejemplo, mezclas *cis/trans* pueden separarse en sus isómeros *cis* y *trans*, y los compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo pueden separarse en sus enantiómeros.

40 Así, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden separarse mediante cromatografía en sus isómeros *cis* y *trans*, los compuestos de fórmula general I obtenidos que aparecen como racematos pueden separarse mediante métodos conocidos *per se* (véase Allinger N. L. y Eliel E.L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticos, y los compuestos de fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos pueden separarse en sus diastereoisómeros basándose en sus diferencias fisicoquímicas utilizando métodos conocidos *per se*, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccional y, si estos compuestos se obtienen en forma racémica, pueden separarse posteriormente en los enantiómeros como se mencionó anteriormente.

45 Los enantiómeros se separan preferiblemente mediante separación en columna sobre fases quirales, o mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, o haciéndolos reaccionar con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas con el compuesto racémico, en particular ácidos y sus alcoholes y derivados activados, y separando la mezcla diastereomérica de las sales o derivados obtenida de esta manera, por ejemplo basándose en sus diferencias en solubilidad, mientras que los antípodas libres pueden liberarse de las sales o derivados diastereoisómeros puros mediante la acción de agentes adecuados. Los ácidos ópticamente activos de uso común son, p. ej., las formas D y L del ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-*o*-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Un alcohol ópticamente activo puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y un grupo acilo ópticamente activo en amidas puede ser, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

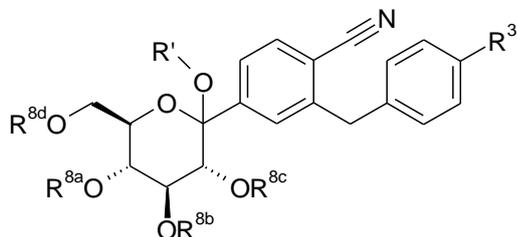
Además, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sus sales, en particular para un uso farmacéutico, en las sales fisiológicamente aceptables, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ácidos que pueden utilizarse para este fin incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

- 5 Además, los compuestos obtenidos pueden convertirse en mezclas, por ejemplo mezclas 1:1 ó 1:2, con aminoácidos, en particular con alfa-aminoácidos, tales como prolina o fenilalanina, que pueden tener propiedades particularmente favorables, tal como una alta cristalinidad.

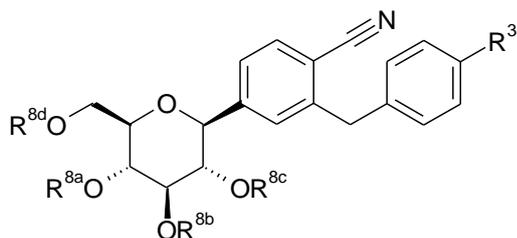
- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden obtenerse de manera ventajosa usando los métodos descritos en los ejemplos que se muestran a continuación, que también pueden combinarse para este fin con métodos conocidos por el experto a partir de la bibliografía, por ejemplo los métodos descritos en los documentos WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836, WO 2004/063209, WO 2005/092877 y WO 2006/120208.

La presente invención también se refiere a nuevos compuestos intermedios según se describen en los esquemas de reacción antes en esta memoria y según se describen en la sección experimental que aparece aquí en lo que sigue.

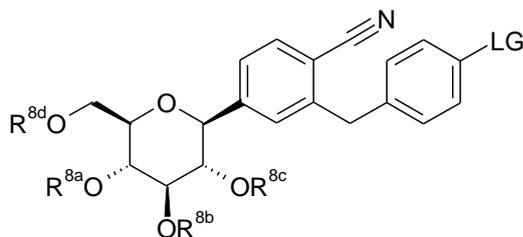
- 15 En particular, los siguientes compuestos intermedios son un aspecto adicional de la presente invención:



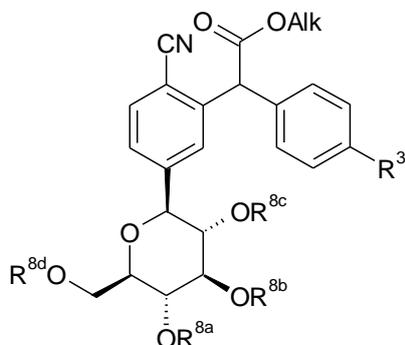
II



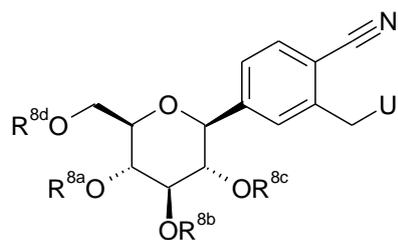
Iii



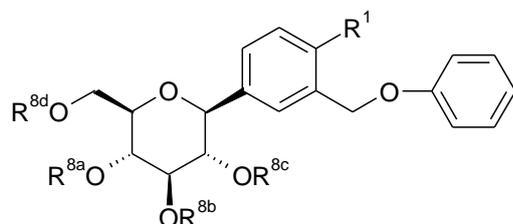
I.1



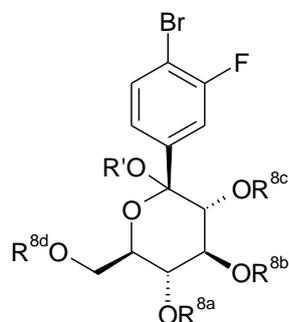
i.2



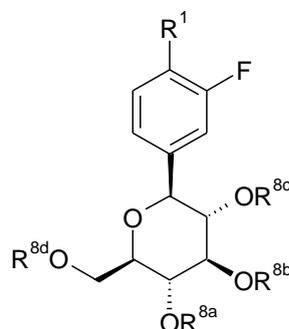
i.3



i.4



i.5



i.6

en la que

R<sup>8a</sup> a R<sup>8d</sup> se definen como antes en esta memoria y, preferiblemente, significan H o acetilo;

R' se define como antes en esta memoria y, preferiblemente, significa H, metilo o etilo;

Alk significa alquilo C<sub>1-4</sub>, preferiblemente metilo o etilo;

5 R<sup>1</sup> se define como antes en esta memoria y, preferiblemente, significa Br o CN, lo más preferiblemente CN;

R<sup>3</sup> se define como antes en esta memoria, por ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo, y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, ciano;

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

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

Como ya se ha mencionado, los compuestos de fórmula general I según la invención y sus sales fisiológicamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, en particular un efecto inhibitorio del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, preferiblemente SGLT2.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos pueden investigarse como sigue:

La capacidad de las sustancias para inhibir la actividad SGLT-2 puede demostrarse en una estructura de ensayo en la que una línea de células CHO-K1 (ATCC n° CCL-61) o, como alternativa, una línea de células HEK293 (ATCC n° CRL-1573), que está transfectada de forma estable con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, EMBL número de registro L36849), que contiene el ADNc para la secuencia codificadora del cotransportador de glucosa de sodio humano 2 (Genbank n° de registro NM\_003041) (CHO-hSGLT2 o HEK-hSGLT2). Estas líneas de células transportan alfa-metil-glucopiranosido marcado con  $^{14}\text{C}$  ( $^{14}\text{C}$ -AMG, Amersham) hacia el interior de la célula de una manera dependiente de sodio.

El ensayo de SGLT-2 se realiza como sigue:

Células CHO-hSGLT2 se cultivan en medio F12 de Ham (BioWhittaker) con suero de ternera fetal al 10% y zeocina 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (Invitrogen), y células HEK293-hSGLT2 se cultivan en medio DMEM con suero de ternera fetal al 10% y zeocina 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (Invitrogen). Las células se despegan de los matraces de cultivo lavando dos veces con PBS y posteriormente tratando con tripsina/EDTA. Después de la adición del medio de cultivo celular, las células se centrifugan, se resuspenden en medio de cultivo y se cuentan en un contador de células Casy. Después se siembran 40.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos blanca revestida con poli-D-lisina y se incuban durante la noche a 37°C,  $\text{CO}_2$  al 5%. Las células se lavan dos veces con 250  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hanks, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM,  $\text{CaCl}_2$  2,8 mM,  $\text{MgSO}_4$  1,2 mM y HEPES 10 mM (pH 7,4), 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de gentamicina). Entonces se añaden 250  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo y 5  $\mu\text{l}$  de compuesto de ensayo a cada pocillo y la placa se incuba durante 15 minutos más en el incubador. Se utilizaron 5  $\mu\text{l}$  de DMSO al 10% como testigo negativo. La reacción comienza añadiendo 5  $\mu\text{l}$  de  $^{14}\text{C}$ -AMG (0,05  $\mu\text{Ci}$ ) a cada pocillo. Después de 2 horas de incubación a 37°C,  $\text{CO}_2$  al 5%, las células se lavan de nuevo con 250  $\mu\text{l}$  de PBS (20°C) y después se lisan mediante la adición de 25  $\mu\text{l}$  de NaOH 0,1 N (5 min a 37°C). Se añaden 200  $\mu\text{l}$  de MicroScint20 (Packard) a cada pocillo y la incubación continúa durante 20 min más a 37°C. Después de esta incubación se mide la radiactividad del  $^{14}\text{C}$ -AMG absorbida en un Topcount (Packard) utilizando un programa de centelleo de  $^{14}\text{C}$ .

Para determinar la selectividad con respecto al SGLT1 humano se monta un ensayo análogo en el que se expresa el ADNc de hSGLT1 (Genbank n° de registro NM\_000343) en lugar del ADNc de hSGLT2 en las células CHO-K1 o HEK293.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener, por ejemplo, unos valores de EC50 por debajo de 1000 nM, en particular por debajo de 200 nM, lo más preferible por debajo de 50 nM.

A la vista de su capacidad para inhibir la actividad SGLT, los compuestos de acuerdo con la invención y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de todos aquellos estados o enfermedades que pueden verse afectados por la inhibición de la actividad SGLT, en particular la actividad SGLT-2. Por tanto, los compuestos según la invención son particularmente adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades, en particular trastornos metabólicos, o trastornos tales como diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes (tal como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras, macroangiopatías), acidosis o quetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferente origen, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia. Estas sustancias también son adecuadas para prevenir la degeneración de células beta tales como, por ejemplo, apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas. Las sustancias también son adecuadas para mejorar o restaurar la funcionalidad de las células pancreáticas, y también para aumentar el número y tamaño de células beta pancreáticas. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como diuréticos o antihipertensivos, y son adecuados para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

Mediante la administración de un compuesto de acuerdo con la invención puede reducirse o inhibirse una acumulación anormal de grasa en el hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retardar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque se administra un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Las enfermedades o estados que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa hepática se seleccionan particularmente entre el grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.

En particular, los compuestos según la invención, incluyendo sus sales fisiológicamente aceptables, son adecuados para la prevención o el tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, y/o complicaciones diabéticas.

Además, los compuestos según la invención son particularmente adecuados para la prevención o el tratamiento del sobrepeso, obesidad (incluyendo la obesidad de clase I, clase II y/o clase III), obesidad visceral y/o obesidad abdominal.

La dosificación requerida para lograr la correspondiente actividad para el tratamiento o prevención normalmente depende del compuesto que se va a administrar, el paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o estado, y el método y frecuencia de administración, y es el médico del paciente quien debe decidirla. De forma conveniente, la dosificación puede ser de 1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, por vía intravenosa, y de 1 a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, por vía oral, que en cada caso se administran de 1 a 4 veces diarias. Para este fin, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse, opcionalmente junto con otras sustancias activas, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes convencionales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas, para producir preparaciones galénicas convencionales, como comprimidos sencillos o revestidos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Los compuestos según la invención también pueden utilizarse junto con otras sustancias activas, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y estados mencionados anteriormente. Otras sustancias activas que son adecuadas para estas combinaciones incluyen, por ejemplo, las que potencian el efecto terapéutico de un antagonista de SGLT según la invención, con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permitan reducir la dosificación de un antagonista de SGLT según la invención. Agentes terapéuticos que son adecuados para esta combinación incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos tales como metformina, sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas (por ejemplo, GI 262570) y antagonistas de gamma-PPAR, moduladores de gamma/alfa-PPAR (por ejemplo, KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPPIV (por ejemplo, LAF237, MK-431), alfa2-antagonistas, insulina y análogos de la insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo, exendina-4) o amilina. La lista también incluye inhibidores de la proteína tirosinafosfatasa 1, sustancias que afectan a la producción desregulada de glucosa en el hígado tal como, por ejemplo, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o fructosa-1,6-bisfosfatasa, glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagon e inhibidores de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa, glucógeno sintasa quinasa o piruvato deshidroquinasa, agentes para disminuir los lípidos tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de alfa-PPAR, agonistas de delta-PPAR, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimiba) o inhibidores de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, sustancias de unión al ácido biliar tal como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte de ácido biliar ilíaco, compuestos que aumentan el HDL, tales como inhibidores de CETP o reguladores de ABC1, o sustancias activas para tratar la obesidad, tales como sibutramina o tetrahidrolipostatina, dexfenfluramina, axoquina, antagonistas del receptor de cannabinoides 1, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o  $\beta$ 3-agonistas, tal como SB-418790 o AD-9677, y agonistas del receptor 5HT2c .

Además, son adecuadas combinaciones con fármacos para influir en la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca crónica o la aterosclerosis, tal como por ejemplo antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes, antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros, o sus combinaciones. Ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II son candesartano cilexetil, losartano de potasio, mesilato de eprosartano, valsartano, telmisartano, irbesartano, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartano, medoxomilo, tasosartano, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se utilizan preferiblemente para el tratamiento o prevención de la hipertensión arterial y complicaciones de la diabetes, a menudo combinados con un diurético, como hidroclorotiazida.

Una combinación con inhibidores de la síntesis de ácido úrico o uricosúricos resulta adecuada para el tratamiento o prevención de la gota.

Una combinación con antagonistas del receptor GABA, bloqueantes del canal de Na, topiramato, inhibidores de la proteína-quinasa C, inhibidores del producto final de la glicación avanzada o inhibidores de la aldosa reductasa, puede utilizarse para el tratamiento o la prevención de las complicaciones de la diabetes.

La dosificación para los participantes en la combinación mencionados anteriormente es normalmente 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada, hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

Por tanto, en otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, combinado con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como participante en la combinación, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados que pueden verse afectados por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT. Estos son, preferiblemente, enfermedades metabólicas, en particular una de las enfermedades o estados listados anteriormente, lo más en particular la diabetes o las complicaciones diabéticas.

5 El uso del compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra sustancia activa puede tener lugar de forma simultánea o escalonada pero, en particular, dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran de forma simultánea, las dos sustancias activas se administran al paciente juntas; mientras que si se utilizan en momentos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente dentro de un periodo menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

Por consiguiente, en otro aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como participantes en la combinación, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

10 Así, por ejemplo, una composición farmacéutica según la invención comprende una combinación de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, y al menos un antagonista del receptor de angiotensina II, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

15 El compuesto según la invención, o su sal fisiológicamente aceptable, y la sustancia activa adicional que se va a combinar con él pueden estar ambos presentes juntos en una formulación, por ejemplo un comprimido o cápsula, o estar separados en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo en un llamado kit de partes.

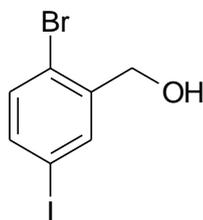
En el texto anterior y siguiente, los átomos de H de los grupos hidroxilo no se muestran explícitamente en cada caso en las fórmulas estructurales. Los Ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención sin restringirla. Las expresiones "temperatura del recinto" y "temperatura ambiente" se utilizan de manera indistinta y significan temperaturas de aproximadamente 20°C. Se utilizan las siguientes abreviaturas:

20 DMF dimetilformamida  
NMP *N*-metil-2-pirrolidina  
THF tetrahidrofurano

Excepto los compuestos finales, en donde R<sup>3</sup> es ciclopropilo y/o ciclobutilo (y sus precursores sintéticos) los siguientes ejemplos están destinados para fines ilustrativos

25 **Preparación de los compuestos de partida:**

Ejemplo I

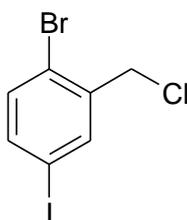


4-bromo-3-hidroximetil-1-yodo-benceno

30 Cloruro de oxalilo (13,0 mL) se añade a una solución, enfriada con hielo, de ácido 2-bromo-5-yodo-benzoico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). Se añade DMF (0,2 mL) y la solución se agita a la temperatura ambiente durante 6 h. Luego, la solución se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en THF (100 mL). La solución resultante se enfría en un baño de hielo y se añade LiBH<sub>4</sub> (3,4 g) en porciones. El baño de enfriamiento se retira y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con THF y se trata con ácido clorhídrico 0,1 M. Luego, la capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto bruto.

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

Ejemplo II



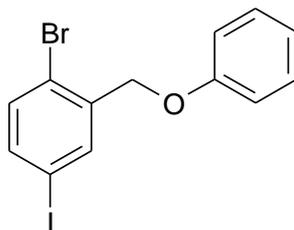
## 4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno

Cloruro de tionilo (13 mL) se añade a una suspensión de 4-bromo-3-hidroximetil-1-yodo-benceno (47,0 g) en diclorometano (100 mL) que contiene DMF (0,1 mL). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 h. Luego, el disolvente y el reactivo en exceso se separan bajo presión reducida. El residuo se tritura con metanol y se seca.

5

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

## Ejemplo III

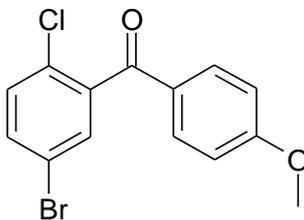


## 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno

10 Fenol (13 g) disuelto en solución de KOH 4 M (60 mL) se añade a 4-bromo-3-clorometil-1-yodo-benceno (41,0 g), disuelto en acetona (50 mL). Se añade NaI (0,5 g) y la mezcla resultante se agita a 50 °C durante una noche. Entonces se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 19:1).

15 Rendimiento: 38,0 g (79% del valor teórico)

## Ejemplo IV



## (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxifenil)metanona

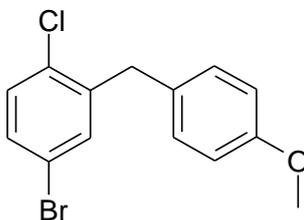
20 Se añaden 38,3 mL de cloruro de oxalilo y 0,8 mL de dimetilformamida a una mezcla de 100 g de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico en 500 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 14 h, después se filtra y se separa de todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en 150 mL de diclorometano, la solución resultante se enfría hasta -5°C, y se añaden 46,5 g de anisol. Entonces se añaden 51,5 g de tricloruro de aluminio de forma discontinua de forma que la temperatura no exceda de 5°C. La solución se agita durante 1 h a 1 hasta 5°C y después se vierte en hielo picado. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico 1 M, dos veces con una solución de hidróxido de sodio 1 M y con salmuera. Después, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se elimina y el residuo se recristaliza en etanol.

25

Rendimiento: 86,3 g (64 % del valor teórico)

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

30 Ejemplo V



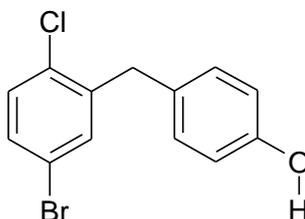
## 1-bromo-4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-benceno

5 Una solución de 86,2 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona y 101,5 mL de trietilsilano en 75 mL de diclorometano y 150 mL de acetonitrilo se enfría hasta 10°C. Después, con agitación, se añaden 50,8 mL de eterato de trifluoruro de boro de forma que la temperatura no exceda de 20°C. La solución se agita durante 14 h a temperatura ambiente, antes de añadir otros 9 mL de trietilsilano y 4,4 mL de eterato de trifluoruro de boro. La solución se agita durante un periodo de 3 h más a 45-50°C y después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade una solución de 28 g de hidróxido de potasio en 70 mL de agua, y la mezcla resultante se agita durante 2 h. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae otras tres veces con éter diisopropílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con una solución de hidróxido de potasio 2 M y una vez con salmuera, y luego se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el residuo se lava con etanol y se seca a 60 °C.

Rendimiento: 50,0 g (61 % de la teoría)

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

Ejemplo VI



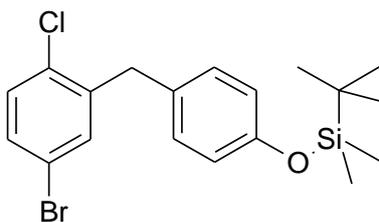
## 15 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol

20 Una solución de 14,8 g de 1-bromo-4-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-benceno en 150 mL de diclorometano se enfría en un baño de hielo. Se añaden 50 mL de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano, y la solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se enfría entonces en un baño de hielo de nuevo, y se añade gota a gota una solución acuosa saturada de carbonato de potasio. A temperatura ambiente, la mezcla se ajusta con ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta un pH de 1, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se retira completamente.

Rendimiento: 13,9 g (98% del valor teórico)

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

## 25 Ejemplo VII

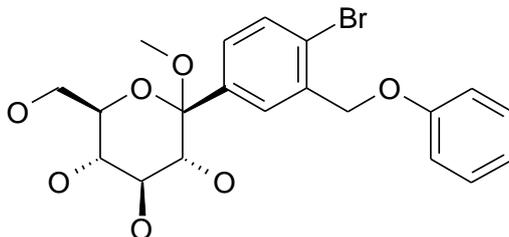
[4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-*tert*-butil-dimetil-silano

30 Una solución de 13,9 g de 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol en 140 mL de diclorometano se enfría en un baño de hielo. Después se añaden 7,54 g de cloruro de *tert*-butildimetilsililo en 20 mL de diclorometano, seguido de 9,8 mL de trietilamina y 0,5 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente y después se diluye con 100 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M y una vez con una solución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa, y después se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se filtra a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100:1).

Rendimiento: 16,8 g (87 % de la teoría)

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

## Ejemplo VIII

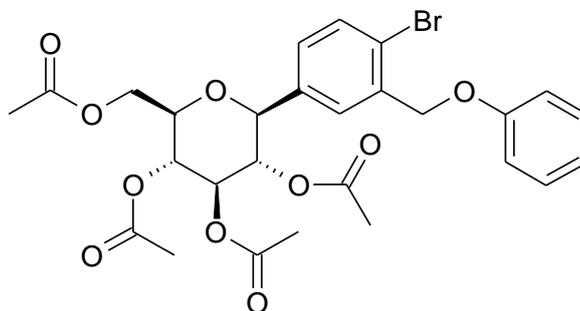


## 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

5 Una solución 2 M de  $i\text{PrMgCl}$  en THF (11 mL) se añade a  $\text{LiCl}$  seco (0,47 g) suspendido en THF (11 mL). La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta que se haya disuelto todo el  $\text{LiCl}$ . Esta solución se añade gota a gota a una solución de 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno (8,0 g) en tetrahidrofurano (40 mL), enfriada hasta  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  en un atmósfera de argón. La solución se calienta hasta  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  y luego se añade 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranosona (10,7 g, 90% de pureza) en tetrahidrofurano (5 mL). La solución resultante se calienta hasta  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  en el baño de enfriamiento y se agita durante otros 30 min a esta temperatura. Se añade solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (80 mL) y se trata con ácido metanosulfónico (0,6 mL). Después de agitar la solución de reacción a  $35\text{-}40\text{ }^\circ\text{C}$  durante una noche, la solución se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$  sólido y el metanol se separa bajo presión reducida. El resto se diluye con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora para proporcionar el producto bruto que se somete a reducción sin purificación adicional.

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

## Ejemplo IX



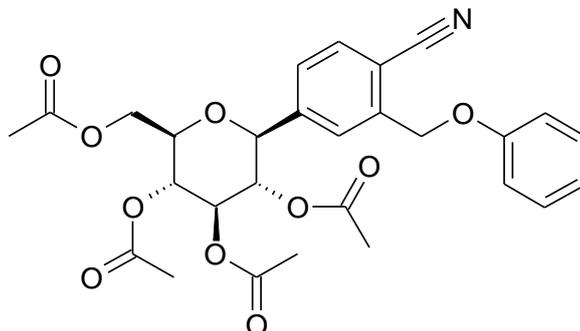
## 20 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

25 Trifluro-eterato de boro (4,9 mL) se añade a una solución de 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (8,7 g) y trietilsilano (9,1 mL) en diclorometano (35 mL) y acetonitrilo (50 mL) enfriado hasta  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por debajo de  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . La solución resultante se calienta hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a lo largo de un periodo de 1,5 h y luego se trata con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla resultante se agita durante 0,5 h, el disolvente orgánico se separa y el residuo se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se recoge en diclorometano (50 mL) y piridina (9,4 mL), anhídrido acético (9,3 mL) y 4-dimetilaminopiridina (0,5 g) se añaden sucesivamente a la solución. La solución se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente y luego se diluye con diclorometano. Esta solución se lava dos veces con ácido clorhídrico 1 M y se seca sobre sulfato de sodio. Después de haber eliminado el disolvente, el residuo se recristaliza en etanol para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 6,78 g (60% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 610/612$  (Br)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

## Ejemplo X



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

5 Un matraz cargado con cianuro de cinc (1,0 g), cinc (30 mg), Pd<sub>2</sub>(dibencilidenacetona)<sub>3</sub>\*CHCl<sub>3</sub> (141 mg) y tetrafluoroborato de tri-terc.-butilfosfonio (111 mg) se anega con argón. Luego se añade una solución de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (5,4 g) en NMP desgasificada (12 mL) y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 18 h. Después de la dilución con acetato de etilo, la mezcla se filtra y el filtrado se lava con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio), y el disolvente se retira. El residuo se recrystaliza en etanol.

10 Rendimiento: 4,10 g (84% del valor teórico)

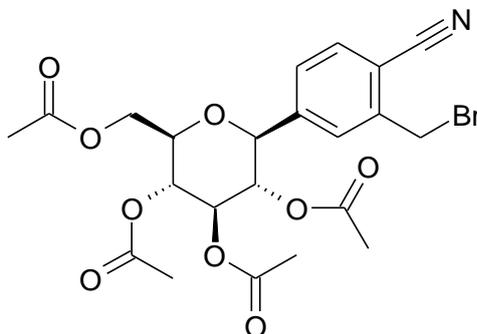
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 557 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

El compuesto arriba descrito también se obtiene de acuerdo con el siguiente proceso:

15 Un matraz cargado con una varilla de agitación, 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (14,7 g), cianuro de cobre (4,1 g) y NMP (100 mL) se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 h. Después de dilución con agua (600 mL), el precipitado se separa, se lava unas pocas veces con agua y subsiguientemente se disuelve en acetato de etilo (200 mL). La solución resultante se filtra a través de un taco de gel de sílice utilizando acetato de etilo (300 mL) como eluyente. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en diclorometano (100 mL) para reacetilar los grupos oxígeno desprotegidos durante la cianación. Por consiguiente, se añaden sucesivamente piridina (4 mL), 4-dimetilaminopiridina (0,3 g) y anhídrido acético (4,4 mL). La solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (50 mL) y se lava tres veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M, una vez con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y una vez con agua. La fase orgánica se seca (sulfato de sodio) y el disolvente se separa. El residuo se recrystaliza en etanol.

Rendimiento: 10,0 g (75% del valor teórico).

## 25 Ejemplo XI



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

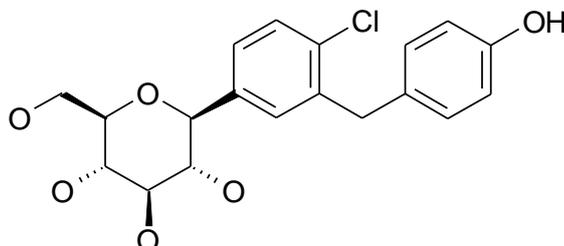
30 Una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético (15 mL) se añade a una solución de 2-feniloximetil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,71 g) y anhídrido acético (0,12 mL) en ácido acético (10 mL). La solución resultante se agita a 55 °C durante 6 h y luego se enfría rápidamente en un baño de hielo. La mezcla de reacción se neutraliza con solución acuosa de carbonato de potasio enfriada rápidamente y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el

disolvente se separa a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo/ciclohexano (1:5) y el precipitado se separa por filtración y se seca a 50 °C para dar el producto puro.

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

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

#### 5 Ejemplo XII



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

Una solución de 4,0 g de [4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-*terc.*-butil-dimetil-silano

10 en 42 mL de dietil-éter seco se enfría hasta -80 °C bajo argón. 11,6 mL de una solución enfriada rápidamente (aprox. -50 °C) 1,7 M de *terc.*-butil-litio en pentano se añaden lentamente a la solución enfriada, y después la solución se agita durante 30 min a -80 °C. Después esta solución se añade gota a gota mediante una aguja de transferencia, que se enfría con hielo seco, a una solución de 4,78 g de 2,3,4,6-tetraquis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano en 38 mL de éter dietílico enfriado rápidamente a -80 °C. La solución resultante se agita durante 3 h a -78°C. Después se

15 añade una solución de 1,1 mL de ácido metansulfónico en 35 mL de metanol y la reacción resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después la solución se neutraliza con hidrógeno-carbonato sódico sólido, se añade acetato de etilo y la solución resultante se concentra a presión reducida. A la solución restante se le añade una solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico que se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en 30 mL de acetonitrilo y 30 mL de diclorometano y la solución resultante se enfría a -10 °C. Después de la adición de 4,4

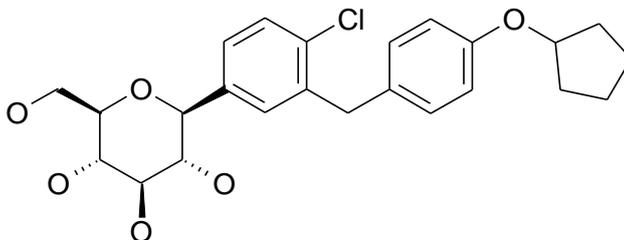
20 mL de trietilsilano, se añaden 2,6 mL de eterato de trifluoruro de boro gota a gota, de forma que la temperatura no exceda de -5°C. Después de completar la adición, la solución de reacción se agita durante 5 h más a -5°C hasta -10°C y después se enfría bruscamente mediante la adición de una solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae otras cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, el disolvente se retira y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol). El producto obtenido después es una mezcla de isómeros que se puede separar por acetilación global de los grupos hidroxilo con anhídrido acético, piridina y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano y

25 recristalización del producto acetilado resultante en etanol. El producto β acetilado puro (precipita en la solución en etanol), así obtenido, se convierte en el compuesto del título por separación de los grupos acetilo en metanol con solución de hidróxido potásico 4 M.

30 Rendimiento: 1,6 g (46% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 398/400 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

#### Ejemplo XIII



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

35 Se añaden 0,16 mL de yodociclopentano a una mezcla de 0,25 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno y 0,4 g carbonato de cesio en 2,5 mL de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 4 h a 45°C, antes de añadir otros 0,1 g de carbonato de cesio y 0,05 ml de yodociclopentano. Después de otras 14 h de agitación a 45 °C, se añade solución acuosa de cloruro de sodio y la mezcla resultante se extrae con acetato de

etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se separa y el residuo se purifica utilizando gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

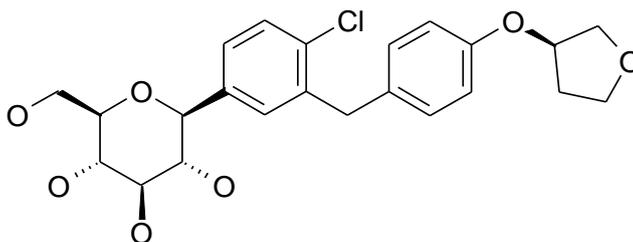
Rendimiento: 0,23 g (78% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 466/468 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

5 El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XIII:

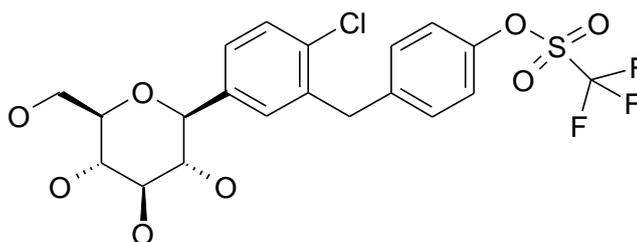
(1) 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno

La reacción se lleva a cabo con (S)-tolueno-4-sulfonato de tetrahidrofuran-3-ilo en calidad de participante en el acoplamiento.



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

Ejemplo XIV



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

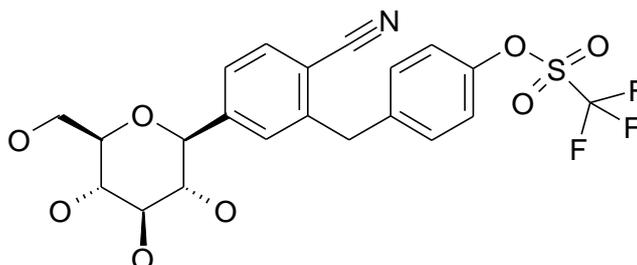
15 Se añaden 10 mg de 4-dimetilaminopiridina a una solución de 0,38 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benceno, 0,21 ml de trietilamina y 0,39 g de N,N-bis-(trifluorometansulfonil)-anilina en 10 ml de diclorometano seco. La solución se agita durante 4 h a temperatura ambiente y después se combina con salmuera. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->4:1).

20 Rendimiento: 0,33 g (64% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 530/532 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

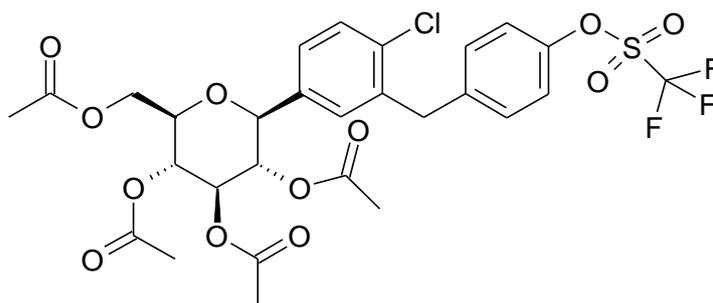
El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XIV:

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



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

Ejemplo XV



1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonyloxi)-bencil]-benceno

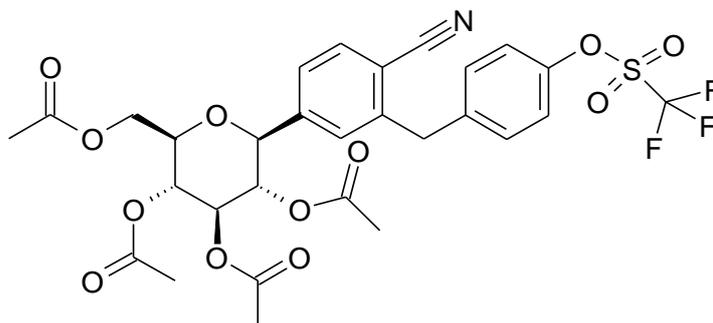
- 5 A una solución de 5,6 g de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonyloxi)-bencil]-benceno en 75 mL de diclorometano se le añaden consecutivamente 7 mL de piridina, 7,8 mL de anhídrido acético y 0,12 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición de 50 mL de agua, la mezcla resultante se agita durante 5 min más. La fase orgánica se separa y se lava con ácido clorhídrico acuoso 1 M y una solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio y de la evaporación del disolvente orgánico, se produce el producto en forma de un sólido blanco.

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

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

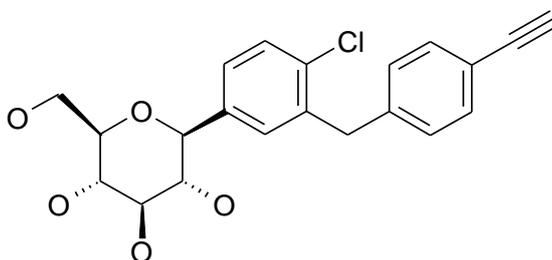
El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XV:

(1) 1-ciano-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonyloxi)-bencil]-benceno



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

- 15 Ejemplo XVI



1-cloro-2-(4-etinil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benceno

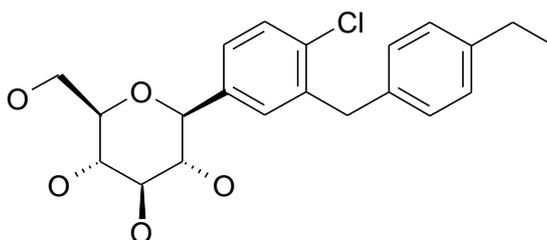
- 20 Se añaden 25 mg de yoduro de cobre, 44 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio, 0,30 ml de trietilamina y, por último, 0,14 ml de trimetilsililacetileno bajo argón a una solución de 0,32 g de 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometil-sulfonyloxi)-bencil]benceno en 3 ml de dimetilformamida. El matraz se sella herméticamente y la mezcla se agita durante 8 h a 90°C. Después se añaden otros 25 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio y 0,1 ml de trimetilsililacetileno, y la solución se agita durante 10 h más a 90°C. Después se añade solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico, la mezcla resultante se extrae tres veces con acetato de etilo y las fase orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disuelve en 5 ml de metanol y se combina con 0,12 g de carbonato potásico. La mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente y después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. Después se evapora el metanol, el residuo se combina con

salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente. El residuo se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

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

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

Ejemplo XVII



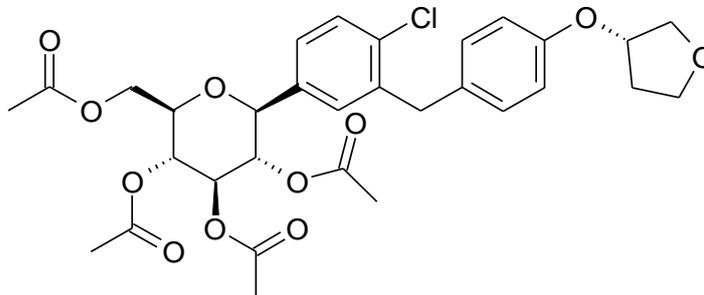
1-cloro-2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

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

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

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

15 Ejemplo XVIII



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

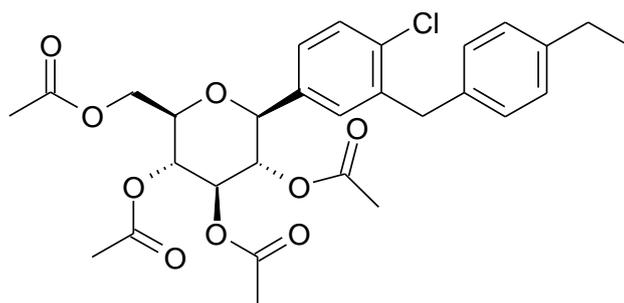
20 A una solución de 2,02 g de 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno en 20 mL de diclorometano se añaden en sucesión 2,5 mL de piridina, 2,8 mL de anhídrido acético y 50 mg de 4-dimetilaminopiridina. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se diluye con 50 mL de diclorometano, se lava dos veces con 50 mL de ácido clorhídrico 1 M y una vez con una solución de hidrógeno-carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evapora para proporcionar el producto.

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

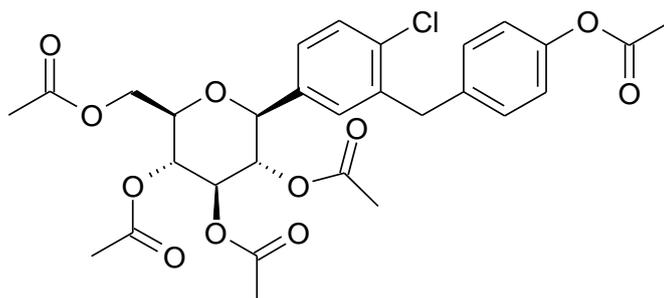
25 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 642/644 (Cl) [M+Na]<sup>+</sup>

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga al Ejemplo XVIII:

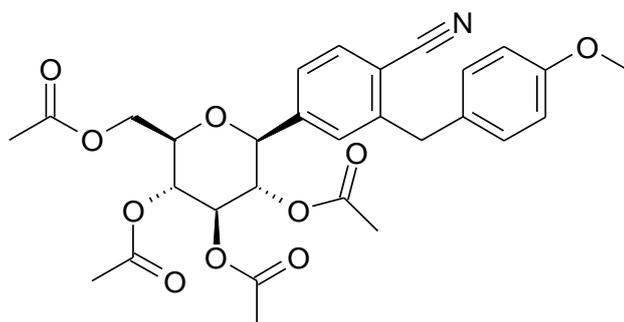
(1) 1-cloro-2-[4-etil-bencil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



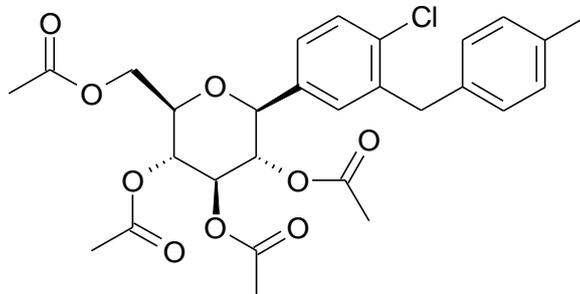
(2) 2-(4-acetoxi-bencil)-1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

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

5 (3) 1-ciano-2-(4-metoxi-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 576 [M+Na]<sup>+</sup>

Ejemplo XIX



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

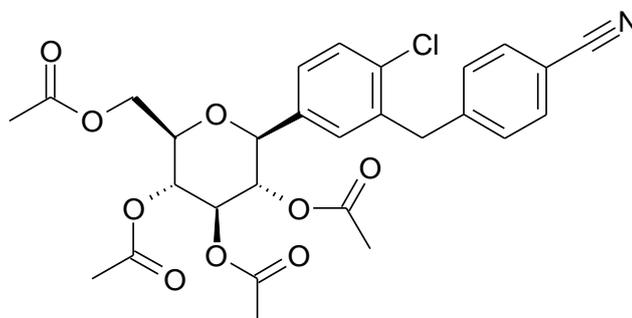
Hidruro de diisobutilaluminio (54 μL, 1 mol/l en tolueno) se añade a una mezcla de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloropaladio(II) (22 mg) en THF (3 mL) en una atmósfera de Ar y se enfría rápidamente en un baño de hielo. La mezcla se agita en el baño de hielo durante 0,5 h y luego se añade, en sucesión, 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-benceno (0,60 g) y Me<sub>2</sub>Zn (0,88 mL, 1 mol/L en tolueno). El baño de hielo se retira y la mezcla se calienta a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade ácido clorhídrico 1 M y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos

15

recogidos se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:0->2:1).

Rendimiento: 0,25 g (52% del valor teórico)

Ejemplo XX



5

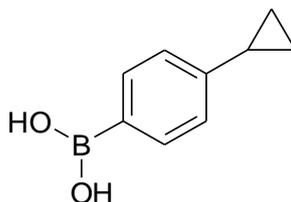
1-cloro-2-(4-ciano-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

5  
10 Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,13 g) se añade a un matraz cargado con 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(trifluorometilsulfonilo)-bencil]-benceno (0,80 g) y cianuro de cinc (0,14 g) en una atmósfera de Ar. La mezcla se agita a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade acetato de etilo y la mezcla resultante se filtra, se lava con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se seca (sulfato de sodio) y el disolvente se separa. El residuo se recristaliza en etanol.

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

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

Ejemplo XXI



15

Ácido 4-ciclopropil-fenilbórico

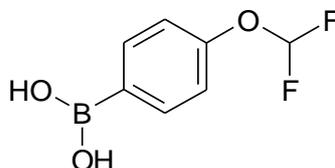
20 n-butil-litio 2,5 M en hexano (14,5 mL) se añade gota a gota a 1-bromo-4-ciclopropil-benceno (5,92 g) en THF (14 mL) y tolueno (50 mL) enfriado rápidamente hasta -70 °C. La solución resultante se agita a -70 °C durante 30 min antes de añadir borato de triisopropilo (8,5 mL). La solución se calienta hasta -20 °C y luego se trata con ácido clorhídrico acuoso 4 M (15,5 mL). La mezcla de reacción se calienta adicionalmente hasta la temperatura ambiente y luego se separa la fase acuosa. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secan (sulfato de sodio). El disolvente se evapora y el residuo se lava con una mezcla de éter y ciclohexano para dar el producto en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 2,92 g (60% del valor teórico)

25 Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>): m/z = 207 (Cl) [M+HCOO]<sup>-</sup>

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo XXI:

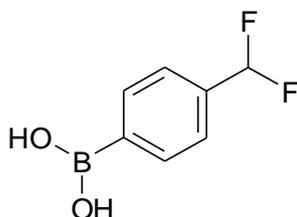
(1) Ácido 4-difluorometoxi-fenilbórico



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

Apartándose del proceso arriba descrito, el compuesto se prepara a partir de 4-difluorometoxi-1-yodo-benceno utilizando *i*PrMgCl para generar el compuesto de arilmetal y atrapando este compuesto intermedio con borato de trimetilo.

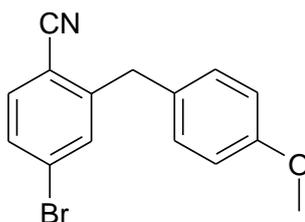
- 5 (2) Ácido 4-difluorometil-fenilbórico



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

- 10 Apartándose del proceso arriba descrito, el compuesto se prepara a partir de 4-difluorometil-1-yodo-benceno (preparado a partir de 4-yodobenzaldehído utilizando trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST - siglas en inglés) en diclorometano) utilizando *i*PrMgCl para generar el compuesto de arilmetal y atrapando este compuesto intermedio con borato de trimetilo.

Ejemplo XXII



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

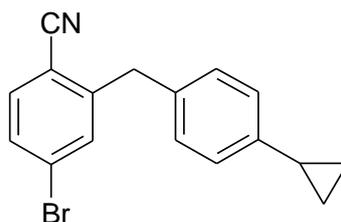
- 15 Una mezcla de 25 g de (4-metoxi-fenil)-acetato de etilo, 27,4 g de 1-bromo-4-ciano-3-fluoro-benceno y 20 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona se añade lentamente a 31,4 g de *tert*-butóxido de potasio en 130 mL de N-metil-pirrolidin-2-ona, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, se añaden 100 mL de metanol y 137 mL de hidróxido de sodio acuoso 1M, y la mezcla se agita durante una noche a la temperatura ambiente. La fracción de metanol se evapora, el residuo se basifica con hidróxido de sodio acuoso 1M y se extrae con *tert*-butil-metil-éter. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 4 M y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo reunidos se evaporan y el residuo se calienta, junto con 120 mL de N,N-dimetil-formamida y 24,9 g de carbonato de potasio, a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con bicarbonato de sodio acuoso y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se evaporan y el residuo cristaliza en metanol.

- 25 Rendimiento: 13 g (33% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 319/321$  (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XXII:

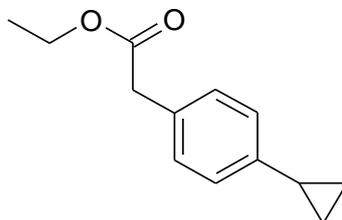
- (1) 1-bromo-4-ciano-3-(4-ciclopropil-bencil)-benceno



- 30 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 329/331$  (Br) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

El derivado de ácido fenilacético necesario para la preparación de este compuesto se sintetiza de acuerdo con el subsiguiente proceso del Ejemplo XXIII.

## Ejemplo XXIII

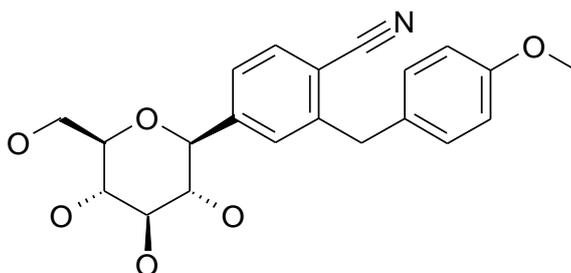


## 5 4-ciclopropil-fenilacetato de etilo

Preparado a partir de 4-bromo-fenilacetato de etilo mediante acoplamiento, catalizado por un metal de transición, con ácido ciclopropilbórico utilizando tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio, acetato de paladio, fosfato de potasio en tolueno y agua de acuerdo con *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6987-6990

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 205 [M+H]<sup>+</sup>

## 10 Ejemplo XXIV



## 1-ciano-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxinecil)-benceno

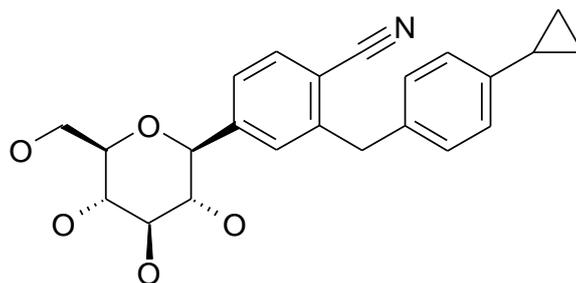
Un matraz cargado con una varilla de agitación y 1-bromo-4-ciano-3-(4-metoxi-bencil)-benceno (9,90 g), disuelto en THF seco (120 mL) y mantenida bajo una atmósfera de argón, se enfría hasta -87°C. Una solución de terc.-butilitio en pentano (1,7 M, 39 mL), pre-enfriada (aprox. -70°C) se añade lentamente a esta solución, y la solución resultante se agita durante 30 min a -87°C. Luego se añade una solución de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranosona (16,5 g), disuelta en THF (80 mL) y la solución reunida se agita a -75°C durante 1 h. La reacción se enfría bruscamente con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Después de secar (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) los extractos orgánicos y de separar el disolvente, el residuo se disuelve en metanol (150 mL) y se añade ácido metanosulfónico (5 mL). La solución resultante se agita a 55°C durante 8 h para suministrar la configuración anómera deseada. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se neutraliza con hidrógeno-carbonato de sodio sólido y el metanol se evapora a presión reducida. Se añade salmuera al resto y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en acetonitrilo (50 mL) y diclorometano (50 mL) para reducir el centro de carbono anómero. Después de enfriar esta solución hasta -20°C y de añadir trietilsilano (16 mL), se añade gota a gota trifluoruro de boro dietileterato (9,2 mL). La solución de reacción se calienta lentamente en el baño de enfriamiento hasta 0°C y la reacción se enfría luego bruscamente mediante la adición de solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan (sulfato de sodio), el disolvente se separa y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0 → 9:1)

Rendimiento: 5,2 g (41% del valor teórico)

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

El siguiente compuesto se obtiene de forma análoga al Ejemplo XXIV:

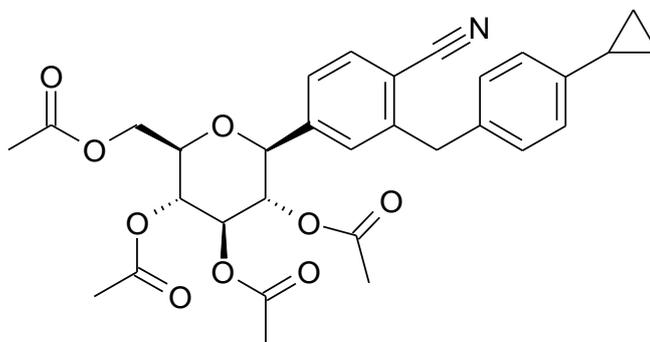
(1) 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno



Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 413 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 Ventajosamente, la reducción del centro de carbono anómero del compuesto intermedio apropiado obtenido durante la síntesis de este compuesto se efectúa con las funcionalidades oxígeno en el anillo de piranosa protegido. Grupos protectores preferidos son bencilo, p-metoxibencilo, trimetilsililo, trietilsililo, *terc.*-butildimetilsililo, triisopropilsililo y alilo.

Ejemplo XXV



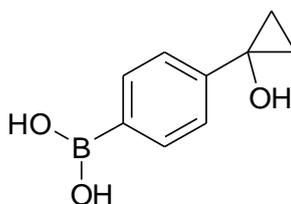
1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno

- 10 A un matraz cargado con una varilla de agitación, 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trifluorometilsulfonilo-bencil)-benzonitrilo (4,4 g), tolueno desgasificado (12 mL) y agua desgasificada (8 mL) y mantenido bajo una atmósfera de argón se añade ácido ciclopropilbórico (0,20 g), fosfato de potasio (5,0 g), triciclohexilfosfina (0,19 g) y, por último, acetato de paladio (II) (76 mg). La mezcla se agita a 110°C durante 6 h y mientras tanto se añade ácido ciclopropilbórico cada hora (5 veces 0,20 g). Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo.
- 15 Los extractos reunidos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 1:1)

Rendimiento: 3,2 g (87% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 581 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

- 20 Ejemplo XXVI



Ácido 4-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenilbórico

- 25 Una solución 3,0 M de bromuro de etilmagnesio en dietiléter (7,6 mL) se añade a una solución agitada de isopropóxido de titanio (IV) (2,2 mL) en dietiléter (70 mL) enfriada rápidamente a -78°C. La solución resultante se agita a -78°C durante 1,5 h antes de añadir éster metílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (2,0 g). La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 12 h adicionales. Después se añade ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo.

Los extractos orgánicos reunidos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en acetona (60 mL) y se añade solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  0,1 M (50 mL), seguido de  $\text{NaIO}_4$  (2,3 g). La mezcla de reacción resultante se agita a la temperatura ambiente durante 18 h. Después de separar la acetona, el residuo se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo).

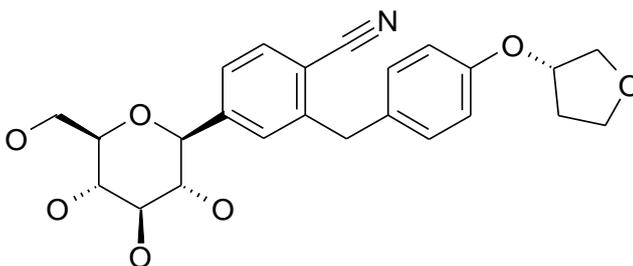
5

Rendimiento: 0,45 g (33% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 223$   $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$

#### Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo de Referencia 1



10

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

Una mezcla de 1,00 g de 1-cloro-2-[4-((S)-tetrahidrofuranil-3-oxi)-bencil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, 0,16 g de cianuro de sodio y 0,35 g de bromuro de níquel en 2,5 mL de N-metil-2-pirrolidinona se calienta en un horno microondas a 220 °C durante 15 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Después del secado sobre sulfato sódico y la evaporación del disolvente, el residuo se disuelve en 5 mL de metanol. Se añaden 4 mL de hidróxido potásico acuoso 4 M y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M y el metanol se evapora. El residuo se extrae con acetato de etilo, los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 4:1).

15

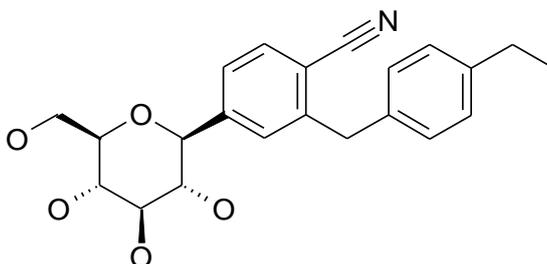
20

Rendimiento: 0,35 g (49% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 442$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se obtienen de forma análoga al Ejemplo de Referencia 1:

Ejemplo 1: 2-(4-etil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



25

Rendimiento: 65% del valor teórico

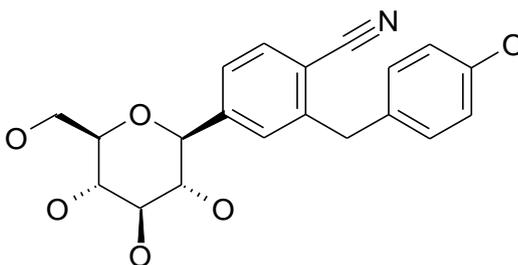
Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 401$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

Este compuesto también se puede preparar de forma análoga al Ejemplo 6, utilizando ácido 4-etilfenilbórico como participante en el acoplamiento.

30

Ejemplo 2: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxi-bencil)-benzonitrilo

El compuesto se prepara a partir de 2-(4-acetoxi-bencil)-1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-benceno de acuerdo con el proceso arriba descrito

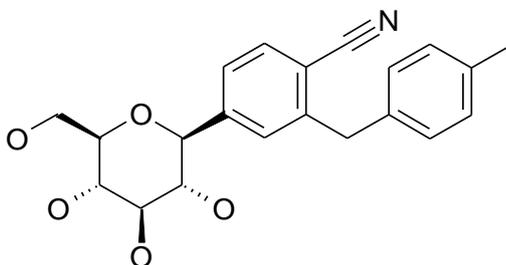


Rendimiento: 30% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

- 5 El compuesto se obtiene también mediante peracetilación de 2-(4-metoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo, seguido de escisión del éter con tribromuro de boro y desacetilación.

Ejemplo 3: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metil-bencil)-benzonitrilo

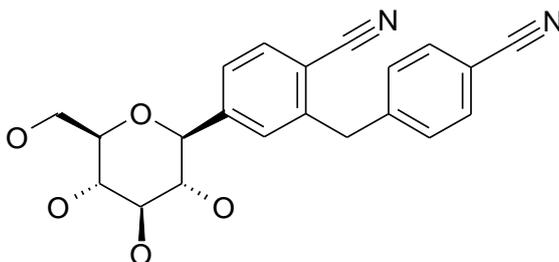


Rendimiento: 59% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

- 10 Este compuesto también se puede preparar de forma análoga al Ejemplo 6, utilizando ácido 4-metilfenilbórico como participante en el acoplamiento.

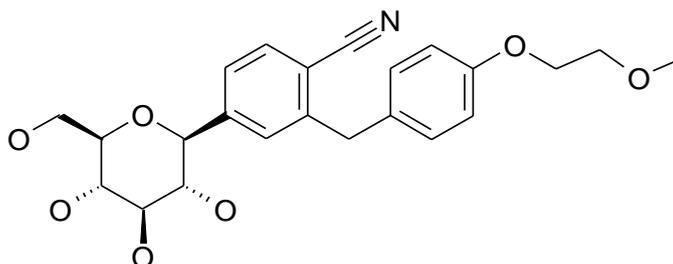
Ejemplo 4: 2-(4-ciano-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



Rendimiento: 58% del valor teórico

- 15 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 398 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo 5



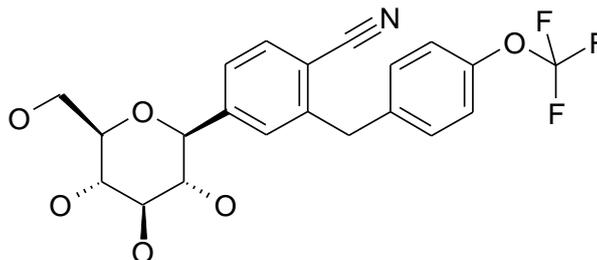
4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metoxietoxi-bencil)-benzonitrilo

- 5 2-bromoetil-metil-éter (85  $\mu$ l) se añade a una mezcla de 4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-hidroxibencil)-benzonitrilo (0.30 g) y carbonato de cesio (0.39 g) en 3 mL de dimetilformamida. La mezcla se agita a 80 °C durante 16 h, antes de añadir agua y salmuera. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

Rendimiento: 0,19 g (49% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 430 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 6



- 10 4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-benzonitrilo

- Un matraz lleno de Ar se carga con 2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,25 g), ácido 4-trifluorometoxi-fenilbórico (0,20 g), carbonato de potasio (0,26 g) y una mezcla 3:1 de acetona desgasificada y agua (4 mL). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 5 min antes de enfriarla en un baño de hielo. Luego se añade dicloruro de paladio (5 mg) y la mezcla de reacción se agita durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla se diluye luego con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol (9 mL) y se trata con solución acuosa 4 M de hidróxido de potasio (1 mL). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. El metanol se evapora y el residuo se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recogidos se secan sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

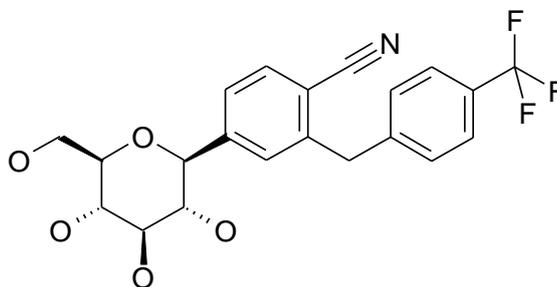
Rendimiento: 0,145 g (69% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 457 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

En algunos casos el rendimiento se mejora empleando 1,5 a 2,0 equivalentes de ácido bórico junto con el aumento proporcional de base.

- 25 Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo 6:

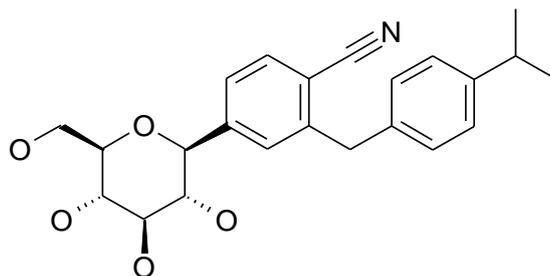
Ejemplo 7: 4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trifluorometil-bencil)-benzonitrilo



Rendimiento: 47% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 441 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

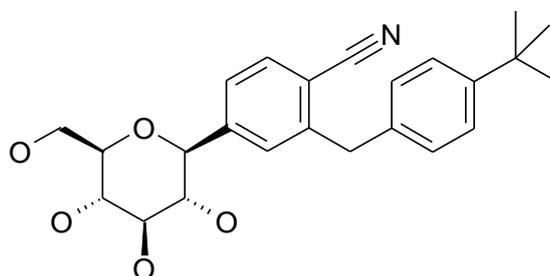
- 30 Ejemplo 8: 4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-isopropil-bencil)-benzonitrilo



Rendimiento: 87% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 415 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo 9: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-terc.-butil-bencil)-benzonitrilo

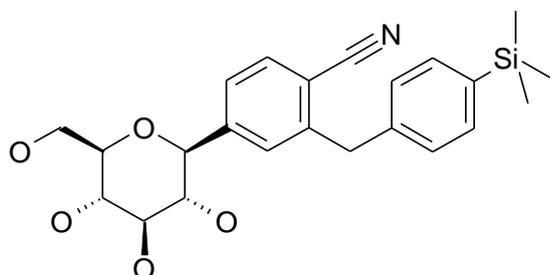


5

Rendimiento: 66% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 429 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

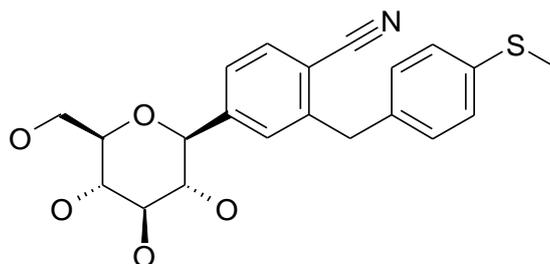
Ejemplo 10: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trimetilsilil-bencil)-benzonitrilo



10 Rendimiento: 70% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 445 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

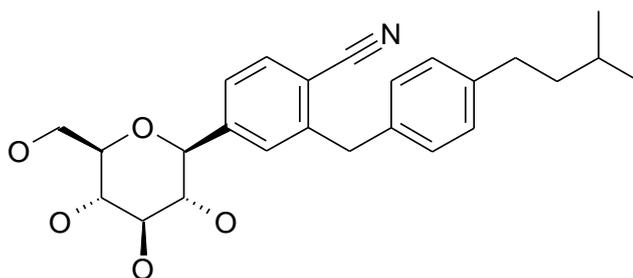
Ejemplo 11: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfanil-bencil)-benzonitrilo



Rendimiento: 47% del valor teórico

15 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 419 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

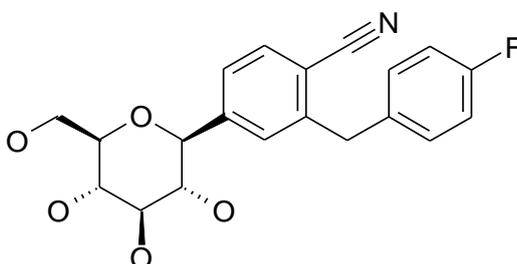
Ejemplo 12: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(3-metil-but-1-il)bencil]-benzonitrilo



Rendimiento: 69% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 443 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo 13: 2-(4-fluoro-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

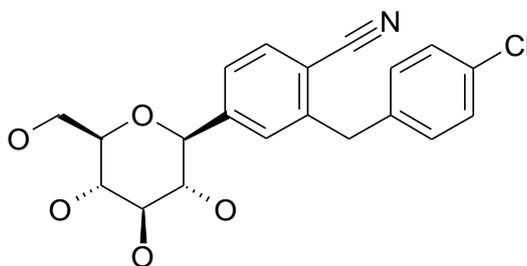


5

Rendimiento: 34% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 391 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

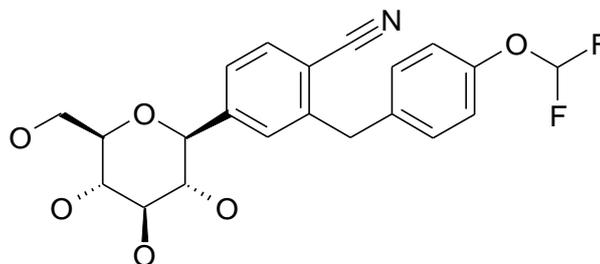
Ejemplo 14: 2-(4-cloro-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



10 Rendimiento: 32% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 407/409 (Cl) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

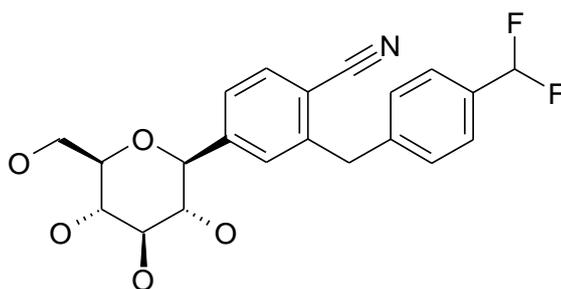
Ejemplo 15: 2-(4-difluorometoxi-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



Rendimiento: 32% del valor teórico

15 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 439 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

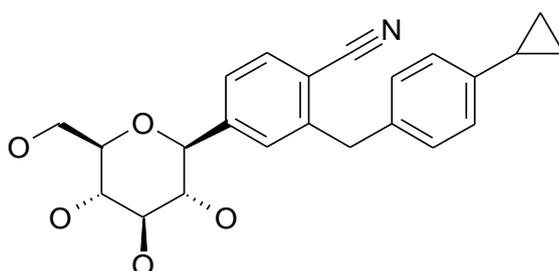
Ejemplo 16: 2-(4-difluorometil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



Rendimiento: 65% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 423 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo 17: 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



5

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 413 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

El compuesto se obtiene de acuerdo con el ejemplo 6, utilizando ácido 4-ciclopropil-fenilbórico como participante en el acoplamiento.

Rendimiento: 83% del valor teórico

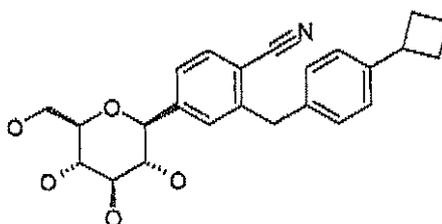
10 Alternativamente, este compuesto se obtiene según se describe en el Ejemplo XXIV(1).

El compuesto del ejemplo 17 se obtiene también empleando el siguiente proceso:

15 Una solución de 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,80 g) en metanol (5 mL) y THF (5 mL) se trata con solución acuosa de hidróxido de potasio (4 mol/l, 5 mL). La solución de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 1 h y luego se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M. Los disolventes orgánicos se evaporan y el residuo se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan (sulfato de sodio) y el disolvente se separa. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0 → 9:1).

Rendimiento: 0,54 g (96% del valor teórico)

Ejemplo 18: 2-(4-ciclobutil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo



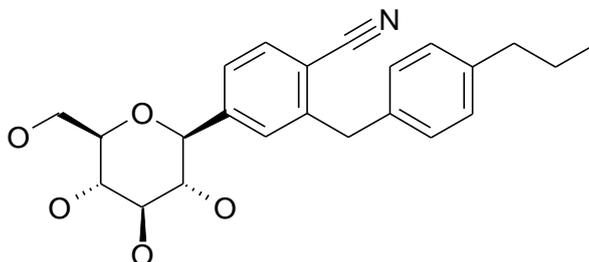
20

El compuesto se obtiene de acuerdo con el Ejemplo 6, utilizando ácido 4-ciclobutilbórico (obtenible en analogía al ejemplo XXI) como participante en el acoplamiento.

Rendimiento: 51% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 427 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

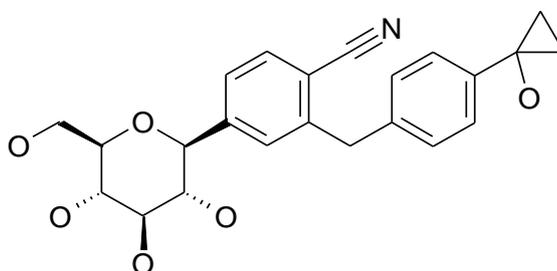
Ejemplo 19: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-prop-1-il-bencil)-benzonitrilo



Rendimiento: 64% del valor teórico

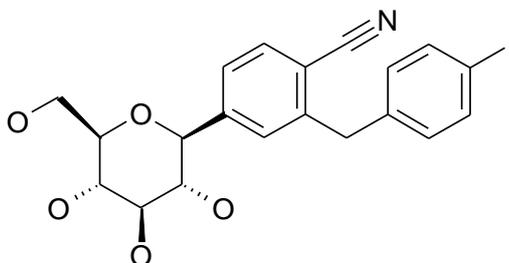
5 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 415 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo 20: 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-bencil]-benzonitrilo



El compuesto se puede obtener de acuerdo con el Ejemplo 6, utilizando ácido 4-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenilbórico como participante en el acoplamiento.

10 Ejemplo 21



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

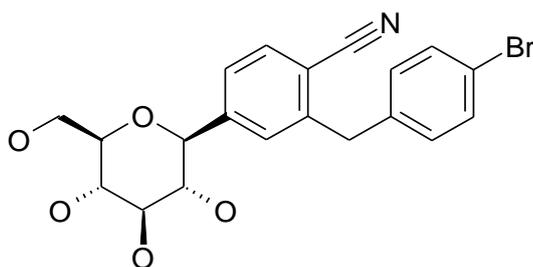
15 Una solución 1 M de monoclورو de yodo en diclorometano (0,9 mL) se añade a 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-trimetilsilil-bencil)-benzonitrilo (0,26 g) disuelto en diclorometano (5 mL). La solución se agita a la temperatura ambiente durante 1 h y luego se enfría bruscamente mediante la adición de solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

Rendimiento: 0,15 g (88% del valor teórico)

20 Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 499 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga al Ejemplo 20:

(22) 2-(4-bromo-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

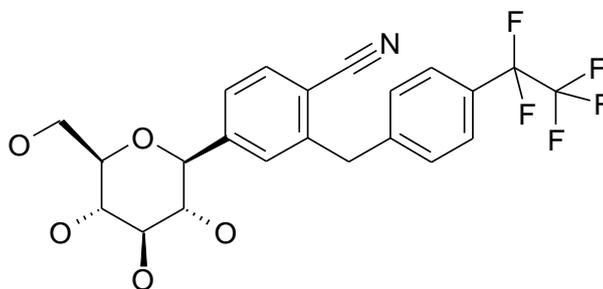


Rendimiento: 79% del valor teórico

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451/453 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

5 El compuesto se obtiene de acuerdo con el proceso del Ejemplo 20 utilizando bromo en lugar de ICl en diclorometano.

Ejemplo 23



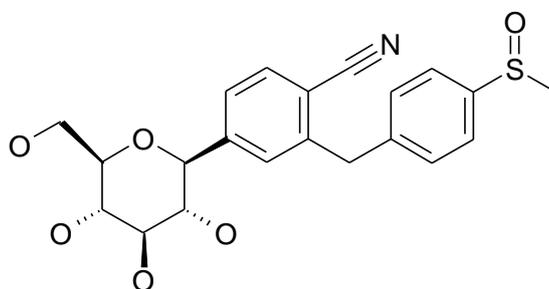
4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-pentafluoroetil-bencil)-benzonitrilo

10 Un matraz cargado con 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-yodo-bencil)-benzonitrilo (0,16 g), pentafluoroetiltrimetilsilano (0,14 g), KF (43 mg), CuI (0,16 g), DMF (2 mL) y atmósfera de Ar se calienta a 60 °C durante 24 h. Luego se añade solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se disuelve en metanol (8 mL) y se trata con solución 4 M de KOH (0,8 mL). La solución se agita durante 1 h a temperatura ambiente y luego se diluye con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Después de la separación del metanol bajo presión reducida, el residuo se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se secan y el disolvente se separa. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

Rendimiento: 0,08 g (69% del valor teórico)

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 491 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo 24



20

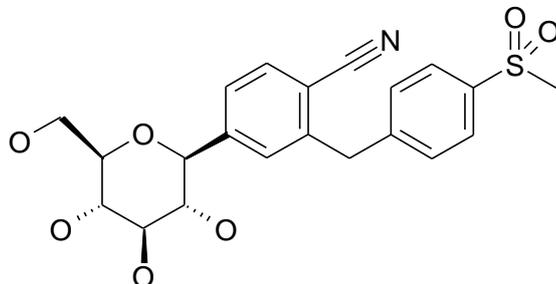
4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfonil-bencil)-benzonitrilo

25 Peróxido de hidrógeno al 35% en agua (48 μL) se añade a 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfonil-bencil)-benzonitrilo (83 mg) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (2 ml). La solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 h y luego se enfría bruscamente mediante la adición de solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->5:1).

Rendimiento: 24 mg (28% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 25



5 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfonil-bencil)-benzonitrilo

Ácido 3-cloroperoxibenzoico (al 70%, 0,14 g) se añade a 4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-metilsulfonil-bencil)-benzonitrilo (100 mg) en diclorometano (2 mL) enfriado rápidamente en un baño de hielo. El baño de enfriamiento se separa y la solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición de solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se retira. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

10

Rendimiento: 68 mg (63% del valor teórico).

Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Los siguientes compuestos también se pueden preparar de forma análoga a los ejemplos mencionados anteriormente o a otros métodos conocidos de la bibliografía:

15

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
26		27	
28		29	
30		31	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
32		33	
34		35	
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
46			

A continuación se describen algunos ejemplos de formulaciones en los cuales la expresión "sustancia activa" indica uno o más compuestos según la invención, incluyendo sus profármacos o sales. En el caso de una de las combinaciones con una o más sustancias activas como se describió previamente, la expresión "sustancia activa" también incluye las otras sustancias activas.

5 Ejemplo A

Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

	sustancia activa	100,0 mg
10	lactosa	80,0 mg
	almidón de maíz	34,0 mg
	polivinilpirrolidona	4,0 mg
	estearato de magnesio	2,0 mg
		220,0 mg

15 Método de preparación:

La sustancia activa, la lactosa y el almidón se mezclan juntos y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de haber tamizado la composición húmeda (tamaño de malla 2,0 mm) y de haber secado en un secador de tipo cremallera a 50°C, se tamiza de nuevo (tamaño de malla 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla terminada se comprime para formar comprimidos.

20 Peso del comprimido: 220 mg

Diámetro: 10 mm, biplano, con facetas en ambas caras y una muesca en una cara.

Ejemplo B

Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

25 1 comprimido contiene:

	sustancia activa	150,0 mg
	lactosa en polvo	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
	sílice coloidal	10,0 mg
30	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato de magnesio	1,0 mg
		300,0 mg

Preparación:



Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se esteriliza mediante filtración y se transfiere a ampollas de 2 ml.

Ejemplo F

- 5 Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

Composición:

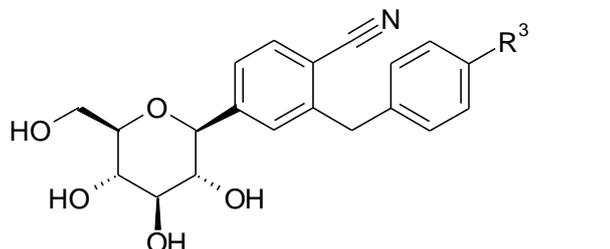
sustancia activa		50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N		c.s.
agua doblemente destilada	hasta	10,0 ml

- 10 Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se esteriliza mediante filtración y se transfiere a ampollas de 10 ml.

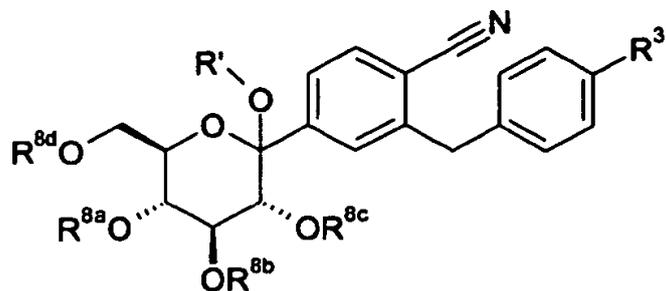
## REIVINDICACIONES

1. Derivado de benzonitrilo sustituido con glucopiranosilo de fórmula I

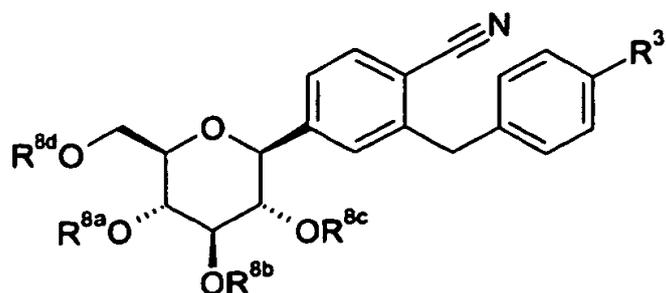


en la que

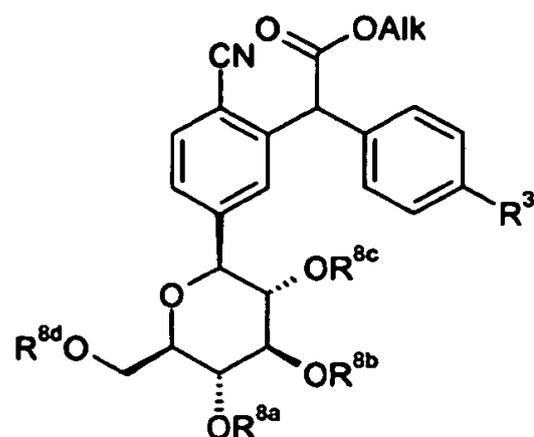
- 5  $R^3$  significa ciclopropilo o ciclobutilo,  
o un derivado de los mismos, en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo  $\beta$ -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (alquil  $C_{1-18}$ )carbonilo, (alquil  $C_{1-18}$ )oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil  $C_{1-3}$ )-carbonilo; incluidos sus tautómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos; y sus sales fisiológicamente aceptables.
- 10 2. Derivado de benzonitrilo sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo O-6 del grupo  $\beta$ -D-glucopiranosilo está reemplazado por un grupo seleccionado entre (alquil  $C_{1-8}$ )carbonilo, (alquil  $C_{1-8}$ )oxicarbonilo y fenilcarbonilo, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
3. Derivado de benzonitrilo sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es 2-(4-ciclopropil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo.
- 15 4. Derivado de benzonitrilo sustituido con glucopiranosilo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es 2-(4-ciclobutil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo.
5. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de uno o más trastornos metabólicos.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, complicaciones de la diabetes, acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia.
- 25 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2.
9. Derivado de benzonitrilo sustituido con glucopiranosilo de fórmula II, III o i.2,



II



III



i.2

en la que

R<sup>3</sup> se define como en la reivindicación 1 y

- 5 R' significa H, alquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-18</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-18</sub>)oxicarbonilo, arilcarbonilo o aril-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo, en los que los grupos alquilo o arilo pueden estar mono- o poli-sustituídos con halógeno;

- R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup>, independientemente entre sí, significan hidrógeno o un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo (alquil C<sub>1-4</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-4</sub>)oxicarbonilo, arilcarbonilo, aril-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbonilo y aril-(alquil C<sub>1-3</sub>)-oxicarbonilo, o significan un grupo R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>Si o un grupo cetal o acetal, particularmente un grupo alquilideno o arilalquilideno cetal o acetal, mientras que en cada caso dos grupos R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup> adyacentes pueden formar un grupo cetal o acetal cíclico o un enlace 1,2-di(alcoxi C<sub>1-3</sub>)-1,2-di(alquil C<sub>1-3</sub>)-etileno, mientras que el puente etileno mencionado anteriormente forma, junto con dos átomos de oxígeno y los dos átomos de carbono asociados del anillo piranosa, un anillo dioxano sustituido, particularmente un anillo 2,3-dimetil-2,3-di(alcoxi C<sub>1-3</sub>)-1,4-dioxano, y mientras que los grupos alquilo, alilo, arilo y/o bencilo pueden estar mono- o poli-sustituídos con halógeno o alcoxi C<sub>1-3</sub>, y mientras que los grupos bencilo también pueden estar sustituidos con un grupo di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino; y

- 15 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, independientemente entre sí, significan alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo o aril-alquilo C<sub>1-3</sub>, en los que los grupos arilo o alquilo pueden estar mono- o poli-sustituídos con halógeno;

mientras que por los grupos arilo mencionados en la definición de los anteriores grupos se quieren dar a entender grupos fenilo o naftilo, preferiblemente grupos fenilo; y

Alk significa alquilo C<sub>1-4</sub>; e

incluidos sus tautómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos; y sus sales fisiológicamente aceptables.

- 5 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y al menos un agente antidiabético, opcionalmente junto con uno o más soportes y/o diluyentes inertes.
- 10 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente antidiabético se selecciona del grupo que consiste en metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas, agonistas y antagonistas de gamma-PPAR, moduladores de gamma/alfa-PPAR, inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores de DPPIV, alfa2-antagonistas, insulina y análogos de la insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 y amilina.
- 15 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y la sustancia activa a combinar con el mismo están ambos presentes juntos en una formulación o por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes.