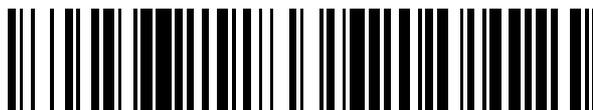


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 672**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2008 E 08744883 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2064222**

54 Título: **Derivados de glicósido bencílico y métodos de uso**

30 Prioridad:

02.04.2007 US 909672 P

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

10.06.2014

73 Titular/es:

**THERACOS, INC. (100.0%)
225 Cedar Hill Street, Suite 200
Marlborough, MA 01752, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, YUANWEI;
FENG, YAN;
XU, BAIHUA;
LV, BINHUA;
SEED, BRIAN;
HADD, MICHAEL J.;
CHENG, HUAWEI;
SHENG, ZELIN;
XU, MIN;
WANG, CONGNA;
DU, JIYAN;
ZHANG, LILI;
XU, GE y
WU, YUELIN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 466 672 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 glicósido bencílico y métodos de uso

5 **Antecedentes de la invención**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 150 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes mellitus. Las dos formas principales de la diabetes son la diabetes de tipo 1, en la que el páncreas no consigue producir insulina, y diabetes de tipo 2, en la que el organismo no consigue responder adecuadamente a la insulina producida (resistencia a la insulina). Representando aproximadamente un 90 % de todos los casos de diabetes, la diabetes de tipo 2 es, con mucho, la más común. En ambos tipos de diabetes, la ausencia de acción de insulina o respuesta apropiada a la insulina da como resultado niveles elevados de glucosa en suero (hiperglucemia). Las complicaciones graves asociadas con la diabetes incluyen retinopatía (que conduce a deficiencia visual o ceguera), enfermedad cardiovascular, nefropatía, neuropatía, úlceras y enfermedad del pie diabético.

En la actualidad, los individuos con diabetes de tipo 1 requieren terapia con insulina. Aunque en muchos casos, la diabetes del tipo 2 diabetes se puede controlar con dieta y ejercicio, también se requiere frecuentemente la intervención de fármacos. Además de la insulina, que es necesaria para aproximadamente un tercio de los pacientes con diabetes de tipo 2, las terapias antidiabéticas actuales incluyen biguanidas (que disminuyen la producción de glucosa en el hígado y aumentan la sensibilidad a la insulina), sulfonilureas y meglitinidas (que estimulan la producción de insulina), inhibidores de la alfa-glucosidasa (que disminuyen la absorción del almidón y la producción de glucosa), y tiazolidinadionas (que aumentan la sensibilidad a la insulina). Estas medicinas se usan a menudo en combinación, e incluso en ese momento pueden no proporcionar un control glucémico adecuado o pueden producir efectos secundarios no deseados. Dichos efectos secundarios incluyen acidosis láctica (biguanidas), hipoglucemia (sulfonilureas), y edema y aumento de peso (tiazolidinadionas). Por lo tanto, son muy deseables nuevos agentes antidiabéticos que proporcionen mayor control glucémico y que carezcan de estos efectos adversos.

Una diana prometedor para la intervención terapéutica en la diabetes y trastornos relacionados es el sistema de transporte de glucosa de los riñones. El transporte de glucosa celular se realiza mediante transportadores de glucosa facilitadores ("pasivos") (GLUT) o cotransportadores de glucosa dependientes de sodio ("activos") (SGLT). SGLT1 se encuentra predominantemente en el borde en cepillo intestinal, mientras que SGLT2 se localiza en el túbulo proximal renal y es responsable presuntamente de la mayor parte de la reabsorción de glucosa por los riñones. Estudios recientes sugieren que la inhibición de SGLT renal puede ser un enfoque útil para el tratamiento de la hiperglucemia mediante el aumento de la cantidad de glucosa excretada en la orina (Arakawa K, et al, Br J Pharmacol 132: 578-86, 2001; Oku A, et al., Diabetes 48: 1794-1800, 1999). El potencial de este enfoque terapéutico se ve apoyado adicionalmente por los descubrimientos recientes de que se producen mutaciones en el gen de SGLT2 en casos de glucosuria renal familiar, un síndrome aparentemente benigno caracterizado por excreción de glucosa en la orina en presencia de niveles normales de glucosa en suero y la ausencia de disfunción renal general u otra enfermedad (Santer R, et al., J Am Soc Nephrol. 14: 2873-82, 2003). Por lo tanto, los compuestos que inhiben SGLT, particularmente SGLT2, son candidatos prometedores para su uso como fármacos antidiabéticos. Los compuestos que se han descrito anteriormente como útiles para inhibir SGLT incluyen derivados de C-glucósido (tales como los que se describen en el documento US6414126, el documento US6936590, el documento US20050209166, el documento US20050233988, el documento WO2005085237, el documento US7094763, el documento US20060122126 y el documento WO2006108842), derivados de O-glucósido (tales como los que se describen en el documento US6683056, el documento US20050187168, el documento US20060166899, el documento US20060234954 y el documento US20060247179), derivados de ciclohexano (tales como los que se describen en el documento WO2006011469), y derivados de tio-glucopiranosido (tales como los que se describen en el documento US20050209309 en el documento WO2006073197).

50 **Breve resumen de la invención**

La presente invención proporciona compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre el cotransportador SGLT de glucosa dependiente de sodio. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas, métodos para preparar los compuestos, compuestos intermedios sintéticos, y los compuestos para uso, independientemente o en combinación con otros agentes terapéuticos, en un método para el tratamiento de enfermedades y afecciones que se ven afectadas por la inhibición de SGLT.

60 **Breve descripción de las figuras**

Las **Figuras 1-8** proporcionan esquemas de síntesis genéricos para compuestos de la invención.

Las **Figuras 9-15** proporcionan esquemas de síntesis más específicos para compuestos en los Ejemplos que siguen a continuación.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" se refiere a un radical o átomo de halógeno monovalente seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halo preferentes son flúor, cloro y bromo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sustituyente adecuado" se refiere a grupo química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no interfiere significativamente con la preparación de o niega la
 10 eficacia de los compuestos de la invención. Los expertos en la materia pueden elegir de forma rutinaria dichos sustituyentes adecuados. Los sustituyentes adecuados se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₈, (cicloalquil C₃-C₈)alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₈)alqueno C₂-C₆, (cicloalquil C₃-C₈)alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₇, (heterocicloalquil C₃-C₇)alquilo C₁-C₆, ((heterocicloalquil C₃-C₇)alqueno C₂-C₆, ((heterocicloalquil C₃-C₇)alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, carboxilo, oxo, sulfanilo, alquilsulfanilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, ariloxilo, heteroariloxilo, aralquilo, heteroaralquilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, carbamoilo, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, (alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, y arilsulfonilo. Los grupos que se han enumerado anteriormente como sustituyentes adecuados son como se definen en lo sucesivo en el presente documento excepto en que un
 15 sustituyente adecuado adicionalmente puede no estar opcionalmente sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "alquilo" solo o en combinación se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente que tiene el número de átomos de carbono indicados. El radical puede ser una cadena lineal o ramificada y, cuando se especifica, opcionalmente
 25 sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo incluyen, no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosilo y similares. Los grupos alquilo preferentes incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Los sustituyentes adecuados opcionales preferentes incluyen halo, metoxilo, etoxilo, ciano, nitro y amino.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "alqueno" solo o en combinación se refiere a un radical de hidrocarburo alifático monovalente que tiene el número de átomos de carbono indicado y al menos un doble enlace carbono-carbono. El radical puede ser una cadena lineal o ramificada, en la forma E o Z, y cuando se especifica, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados tal como se
 35 ha definido anteriormente. Ejemplos ilustrativos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, isopropeno, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 2-metil-1-propeno, 1-penteno, 2-penteno, 4-metil-2-penteno, 1,3-pentadieno, 2,4-pentadieno, 1,3-butadieno y similares. Los grupos alqueno preferentes incluyen vinilo, 1-propeno y 2-propeno. Los sustituyentes adecuados opcionales preferentes incluyen halo, metoxilo, etoxilo, ciano, nitro y amino.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "alquino" solo o en combinación se refiere a un radical de hidrocarburo alifático monovalente que tiene el número de átomos de carbono indicado y al menos un triple enlace carbono-carbono. El radical puede ser una cadena lineal o ramificada, y cuando se especifica, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados tal como se ha definido
 45 anteriormente. Ejemplos ilustrativos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. Los grupos alquino preferidos incluyen etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los sustituyentes adecuados opcionales preferentes incluyen halo, metoxilo, etoxilo, ciano, nitro y amino.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "cicloalquilo" solo o en combinación se refiere a un radical de hidrocarburo saturado alicíclico monovalente que tiene tres o más carbonos formando un anillo carbocíclico, y cuando se especifica, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes
 55 adecuados tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo y similares. Los sustituyentes adecuados opcionales preferentes incluyen halo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, ciano, nitro y amino.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "cicloalqueno" solo o en combinación se refiere a un radical de hidrocarburo alicíclico monovalente que tiene tres o más carbonos formando un anillo carbocíclico y al menos un doble enlace carbono-carbono, y cuando se especifica, opcionalmente
 60 sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclopenteno, ciclohexeno y similares. Los sustituyentes adecuados opcionales preferentes incluyen halo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, ciano, nitro y amino.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, los términos "alqueno", "alqueno", "alqueno", "cicloalqueno" y "cicloalqueno" se refieren a un radical de hidrocarburo divalente que se forma por retirada de un átomo de hidrógeno de un radical alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o

cicloalqueno, respectivamente, tal como se han definido anteriormente dichos términos.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "arilo" solo o en combinación se refiere a un radical de hidrocarburo aromático monovalente que tiene de seis a diez átomos de carbono formando un anillo carbocíclico, y cuando se especifica, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares. Los grupos arilo preferentes son fenilo y naftilo, opcionalmente mono- o disustituidos con sustituyentes adecuados idénticos o diferentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "heterocicloalquilo" solo o en combinación se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente donde uno o más carbonos en el anillo están reemplazados con un heteroátomo seleccionado entre N, S y O. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "heteroarilo" solo o en combinación se refiere a un radical heterocíclico aromático monovalente que tiene de dos a nueve carbonos y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, S y O que forman un anillo bicíclico monocíclico o condensado de cinco a diez miembros, y cuando se especifica, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzotriazinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Anillos de heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros incluyen: piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Anillos de heteroarilo bicíclico de ocho a diez miembros que tienen de uno a cuatro heteroátomos incluyen: quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, y similares. Las sustituciones adecuadas opcionales preferentes incluyen uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, los términos "alcoxi" y "alquiloxi" solos o en combinación se refieren a un radical alifático de la forma alquil-O-, donde alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi, octoxi y similares. Los grupos alcoxi preferentes incluyen metoxi y etoxi.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo tal como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos. Ejemplos ilustrativos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetililo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi tal como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos. Ejemplos ilustrativos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, el término "carbamoilo" se refiere a un radical monovalente de la forma -C(O)NH(R), donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o arilo tal como se han definido anteriormente dichos términos.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, los términos "di-(alquil C₁-C₃)amino" y "di-(alquil C₁-C₆)amino" solos o en combinación se refieren a un grupo amino que está sustituido con dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆, respectivamente.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a retrasar el comienzo de, retardar o revertir el avance de, o aliviar o prevenir la enfermedad o la afección a la que se aplica el término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad o afección.

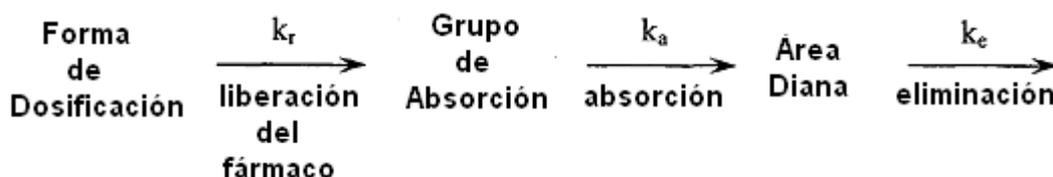
Tal como se usa en el presente documento, el término "administración" se refiere a la administración oral, administración en forma de un supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una bomba mini-osmótica, a un sujeto. La administración se hace mediante cualquier vía que incluye

parenteral, y transmucosal (por ejemplo, oral, nasal, vaginal, rectal, o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan a, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, y similares.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un compuesto precursor que, después de la administración, libera el compuesto biológicamente activo in vivo a través de algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco al alcanzar el pH fisiológico o a través de acción enzimática se convierte en el compuesto biológicamente activo). Un profármaco en sí mismo puede carecer o poseer la actividad biológica deseada.

Tal como se usa en el presente documento, el término "compuesto" se refiere a una molécula producida por cualquier medio que incluye, sin limitación, síntesis in vitro o generación in situ o in vivo.

15 Las expresiones "liberación controlada", "liberación sostenida", "liberación extendida" y "liberación programada" pretenden hacer referencia indistintamente a cualquier formulación que contiene fármacos en la que la liberación del fármaco no es inmediata, es decir, con una formulación "de liberación controlada", la administración oral no da como resultado la liberación inmediata del fármaco en un grupo de absorción. Las expresiones se usan indistintamente con "liberación no inmediata" tal como se define en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams y Wilkins (2003). Tal como se analiza en el mismo, la liberación inmediata y no inmediata se puede definir cinéticamente por referencia a la siguiente ecuación:



25 El "grupo de absorción" representa una solución del fármaco administrada en un sitio de absorción en particular, y k_r , k_a y k_e son constantes de la velocidad de primer orden para (1) liberación del fármaco desde la formulación, (2) absorción, y (3) eliminación, respectivamente. Para formas de dosificación de liberación inmediata, la constante de la velocidad para la liberación del fármaco k_r es mucho mayor que la constante de la velocidad de absorción k_a . Para formulaciones de liberación controlada, lo opuesto es cierto, es decir, $k_r \ll k_a$, de modo que la velocidad de liberación del fármaco desde la forma de dosificación es la etapa que limita la velocidad en la administración del fármaco al sitio diana.

35 Las expresiones "liberación sostenida" y "liberación prolongada" se usan en su sentido convencional para hacer referencia a una formulación de fármaco que proporciona una liberación gradual de un fármaco durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, 12 horas o más, y que preferentemente, aunque no necesariamente, da como resultado niveles de un fármaco en sangre básicamente constantes durante un período de tiempo prolongado.

40 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "liberación retardada" se refiere a una preparación farmacéutica que pasa a través del estómago intacta y se disuelve en el intestino delgado.

General

45 La presente invención proporciona compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, preferentemente SGLT2. Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención también tienen un efecto inhibitor el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT1. Debido a su capacidad para inhibir a SGLT, los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de todas y cada una de las afecciones y enfermedades que se ven afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, particularmente la actividad de SGLT2. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones, particularmente trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía [por ejemplo, enfermedad renal progresiva], neuropatía, úlceras, micro- y macroangiopatías, y enfermedad del pie diabético), resistencia a la insulina, síndrome metabólico (Síndrome X), hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

55 La presente invención también proporciona sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de acuerdo con la presente invención.

60 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto o mezcla de compuestos de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente

aceptable de los mismos, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describen compuestos intermedios y procesos de síntesis para preparar los compuestos de la presente invención.

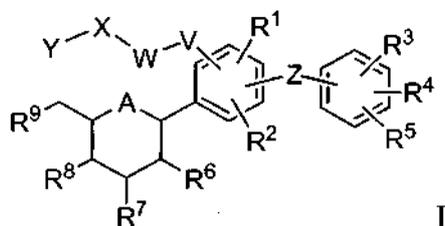
5 La presente invención también proporciona los compuestos de acuerdo con la presente invención para uso, independientemente o en combinación con otros agentes terapéuticos, en un método para el tratamiento de enfermedades y afecciones que se pueden ver afectadas por la inhibición de SGLT.

10 La presente invención también proporciona métodos de uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y afecciones que se pueden ver afectadas por la inhibición de SGLT.

Realizaciones detalladas

15 *Compuestos y Métodos de Preparación*

Se describen compuestos de Fórmula I:



I

20 donde

25 A representa oxígeno; azufre; SO; SO₂; metileno opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquiloxi C₃-C₆; 1,1-cicloalquileno C₃-C₅ opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquiloxi C₃-C₆; o NR^a;

30 V representa oxígeno; azufre; SO; SO₂; o un enlace sencillo;

W representa alquileno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆, cicloalquileno C₃-C₁₀ o cicloalquenileno C₅-C₁₀;

35 donde los grupos alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno y cicloalquenileno opcionalmente pueden estar parcial o completamente fluorados y pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₁₀ o cicloalqueniloxi C₅-C₁₀, y

40 en los grupos cicloalquileno y cicloalquenileno uno o dos grupos metileno opcionalmente están reemplazados independientemente el uno del otro por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y uno o dos grupos metino opcionalmente están reemplazados con N;

X representa oxígeno; azufre; SO; o SO₂;

45 Y representa alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₅-C₁₀, (cicloalquenil C₅-C₁₀)alquilo C₁-C₃, (cicloalquil C₃-C₁₀)alquenilo C₂-C₄, cicloalquilidenmetilo C₃-C₆, (cicloalquenil C₅-C₁₀)alquenilo C₂-C₄, (alquiloxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (alqueniloxi C₂-C₄)alquilo C₁-C₃, (cicloalquiloxi C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₃, (cicloalqueniloxi C₅-C₁₀)alquilo C₁-C₃, (alquilamino C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, di-(alquilamino C₁-C₃)alquilo C₁-C₃, (alquil C₁-C₆)carbonilalquilo (C₁-C₃), (alquenil C₂-C₆)carbonilalquilo (C₁-C₃), (alquinil C₂-C₆)carbonilalquilo (C₁-C₃), (arilcarbonil)alquilo C₁-C₃, (heteroarilcarbonil)alquilo C₁-C₃, (alquilsulfonil C₁-C₆)alquilo C₁-C₃, (alquenilsulfonil C₂-C₆)alquilo C₁-C₃, (alquilsulfonil C₂-C₆)alquilo C₁-C₃, (arilsulfonil)alquilo C₁-C₃, (heteroarilsulfonil)alquilo C₁-C₃, (alquil C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₃), (alquenil C₂-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₃), (alquinil C₂-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₃), (arilaminocarbonil)alquilo C₁-C₃, (heteroarilaminocarbonil)alquilo C₁-C₃, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (alquenil C₂-C₆)carbonilo, (alquinil C₂-C₆)carbonilo, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo;

donde opcionalmente, los grupos o porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o completamente fluorados y pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₁₀, cicloalqueniloxi C₅-C₁₀, y NR^bR^c, y

en los grupos o porciones cicloalquilo y cicloalquenilo, opcionalmente uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y opcionalmente uno o dos grupos metileno están reemplazados con N, donde el heterociclo formado mediante dicho reemplazo opcional es distinto de heteroarilo, y donde cuando V representa oxígeno, azufre o un enlace sencillo y W representa alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆, entonces Y es distinto de alquilo C₁-C₆;

o X representa NR^a e Y representa alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₂-C₆, alquilsulfonilo C₂-C₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (alquenil C₂-C₆)carbonilo, (alquinil C₂-C₆)carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, (alquenil C₂-C₆)aminocarbonilo, (alquinil C₂-C₆)aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, (alquilsulfonil C₁-C₆)alquilo C₁-C₃, (alquilsulfonil C₂-C₆)alquilo C₁-C₃, (alquilsulfonil C₂-C₆)alquilo C₁-C₃, (arilsulfonil)alquilo C₁-C₃, (heteroarilsulfonil)alquilo C₁-C₃, (alquilsulfonil C₁-C₆)alquilo C₁-C₃, (arilsulfonil)alquilo C₁-C₃, (heteroarilsulfonil)alquilo C₁-C₃, (alquil C₁-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₃), (alquenil C₂-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₃), (alquinil C₂-C₆)aminocarbonilalquilo (C₁-C₃), (arilaminocarbonil)alquilo C₁-C₃ o (heteroarilaminocarbonil)alquilo C₁-C₃;

donde las partes alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar parcial o completamente fluoradas, y

cuando R^a representa H o (alquil C₁-C₄)carbonilo, entonces Y es distinto de (alquil C₁-C₆)carbonilo o arilcarbonilo;

Z representa oxígeno; azufre; SO; SO₂; 1,1-ciclopropileno; carbonilo; o metileno opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquiloxi C₃-C₆;

R¹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₃), (alquenil C₂-C₄)alquiloxi C₁-C₃, (alquinil C₂-C₄)alquiloxi C₁-C₃, (cicloalquil C₃-C₁₀)alquenilo C₂-C₄, cicloalquilidenmetilo C₃-C₆, (cicloalquiloxi C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₃, cicloalquenilo C₅-C₁₀, cicloalquenil (C₅-C₁₀)-alquilo (C₁-C₃), (alquiloxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (alquilamino C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, di-(alquilamino C₁-C₃)alquilo C₁-C₃, arilo, heteroarilo, (alquil C₁-C₄)carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, (alquil C₁-C₄)aminocarbonilo, di-(alquil C₁-C₃)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C₁-C₄)piperazin-1-ilcarbonilo, (alquiloxi C₁-C₄)carbonilo, amino, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₃)amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁-C₄)piperazin-1-ilo, (alquil C₁-C₄)carbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino C₁-C₄, arilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquiloxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₁₀, cicloalqueniloxi C₅-C₇, ariloxi, heteroariloxi, (aril)alquiloxi C₁-C₃, (heteroaril)alquiloxi C₁-C₃, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, cicloalquilsulfanilo C₃-C₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃-C₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃-C₁₀, cicloalquilsulfonilo C₅-C₁₀, cicloalquilsulfonilo C₅-C₁₀, arilsulfanilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxilo, ciano o nitro;

donde opcionalmente, los grupos o porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o completamente fluorados y pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃, y opcionalmente en los grupos o porciones cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con O, S, CO, SO o SO₂, y

en los grupos o porciones N-heterocicloalquilo, un grupo metileno puede estar reemplazado opcionalmente con CO o SO₂;

R² representa hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₅-C₁₀, alquiloxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₁₀, ciano o nitro, donde opcionalmente los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo pueden estar mono- o polisustituidos con flúor, o

en el caso en el que R¹ y R² están unidos a dos átomos adyacentes de C del anillo de fenilo, R¹ y R² se pueden unir en conjunto de modo que R¹ y R² en conjunto forman un puente de alquilenilo C₃-C₅, alquenileno C₃-C₅ o butadienileno, que puede estar parcial o completamente fluorado y pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃, y donde opcionalmente uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y donde opcionalmente uno o dos grupos metileno pueden estar reemplazados con N;

R³ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₃), cicloalquenilo C₅-C₁₀, cicloalquenil (C₅-C₁₀)-alquilo (C₁-C₃), (alquiloxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (cicloalquiloxi C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₃, (alquilamino C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, di-(alquilamino C₁-C₃)alquilo C₁-C₃,

(cicloalquil C₃-C₁₀)alquenilo C₂-C₄, cicloalquilidenmetilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo, (alquil C₁-C₄)carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, (alquil C₁-C₄)aminocarbonilo, di-(alquil C₁-C₃)aminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C₁-C₄)piperazin-1-ilcarbonilo, hidroxycarbonilo, (alquiloxi C₁-C₄)carbonilo, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₃)amino, 5 pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(alquil C₁-C₄)piperazin-1-ilo, (alquil C₁-C₄)carbonilamino, arilcarbonilamino, heteroaril-carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁-C₄, arilsulfonilamino, alquiloxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₁₀, cicloalqueniloxi C₅-C₇, ariloxi, heteroariloxi, (alquenil C₂-C₄)alquiloxi C₁-C₃, (alquinil C₂-C₄)alquiloxi C₁-C₃, (aril)alquiloxi C₁-C₃, (heteroaril)alquiloxi C₁-C₃, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, cicloalquilsulfanilo C₃-C₁₀, cicloalquilsulfinilo C₃-C₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃-C₁₀, 10 cicloalquenilsulfanilo C₅-C₁₀, cicloalquenilsulfinilo C₅-C₁₀, cicloalquenilsulfonilo C₅-C₁₀, arilsulfanilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, amino, hidroxil, ciano o nitro,

donde opcionalmente, los grupos o porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o completamente fluorados y mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes 15 seleccionados entre cloro, hidroxil, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃, y opcionalmente en los grupos o porciones cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con O, S, CO, SO o SO₂, y

en los grupos o porciones N-heterocicloalquilo, un grupo metileno puede estar reemplazado opcionalmente con 20 CO o SO₂;

R⁴ representa independientemente hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxil, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquiloxi C₁-C₃ o cicloalquiloxi C₃-C₁₀, donde opcionalmente los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo pueden estar mono- o polisustituidos con flúor, o si R³ y R⁴ están unidos a dos átomos adyacentes de C del anillo de 25 fenilo, R³ y R⁴ opcionalmente se pueden unir en conjunto de modo que R³ y R⁴ en conjunto forman un puente de alquilenilo C₃-C₅, alquenilenilo C₃-C₅ o butadienileno, que puede estar parcial o completamente fluorado y mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxil, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃, y donde opcionalmente uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con O, S, CO, SO, SO₂ o NR^p, y donde uno o dos grupos metileno pueden estar reemplazados con N;

R⁵ representa independientemente hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxil, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₁₀ o alquiloxi C₁-C₃, donde opcionalmente los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo pueden estar mono- o polisustituidos con flúor; y

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ cada uno independientemente representa hidroxil, (alquil C₁-C₁₈)carboniloxi, (alquil C₁-C₁₈)oxycarboniloxi, arilcarboniloxi, aril-(alquil C₁-C₃)carboniloxi, (cicloalquil C₃-C₁₀)carboniloxi, hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquil (C₃-C₁₀)-alquilo (C₁-C₃), cicloalquenil (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₃), aril-alquilo (C₁-C₃), heteroaril-alquilo (C₁-C₃), alquiloxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, alquiniloxi C₂-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, cicloalqueniloxi C₅-C₇, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquil (C₃-C₇)-alquiloxi (C₁-C₃), cicloalquenil (C₅-C₇)-alquiloxi (C₁-C₃), aril-alquiloxi (C₁-C₃), heteroaril-alquiloxi (C₁-C₃), aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, (alquil C₁-C₄)aminocarbonilo, di-(alquil C₁-C₃)aminocarbonilo, (alquiloxi C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonil-alquilo (C₁-C₃), (alquil C₁-C₄)aminocarbonil-alquilo (C₁-C₃), di-(alquil C₁-C₃)aminocarbonil-alquilo (C₁-C₃), hidroxycarbonil-alquilo (C₁-C₃), (alquiloxi C₁-C₄)carbonil-alquilo (C₁-C₃), (C₃-C₇)cicloalquiloxi-alquilo (C₁-C₃), cicloalqueniloxi (C₅-C₇)-alquilo (C₁-C₃), ariloxi-alquilo (C₁-C₃), heteroariloxi-alquilo (C₁-C₃), alquilsulfoniloxi C₁-C₄, arilsulfoniloxi, aril-(C₁-C₃)alquil-sulfoniloxi, trimetilsililoxi, t-butildimetilsililoxi, o ciano;

donde opcionalmente, los grupos o porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar parcial o completamente fluorados y pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxil, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃, y opcionalmente en los grupos o 50 porciones cicloalquilo y cicloalquenilo uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con NR^b, O, S, CO, SO o SO₂;

R^a representa independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o (alquil C₁-C₄)carbonilo, donde opcionalmente los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo pueden estar parcial o completamente fluorados;

R^b representa independientemente H, alquilo C₁-C₄ o (alquil C₁-C₄)carbonilo, donde opcionalmente los grupos o porciones alquilo pueden estar parcial o completamente fluorados;

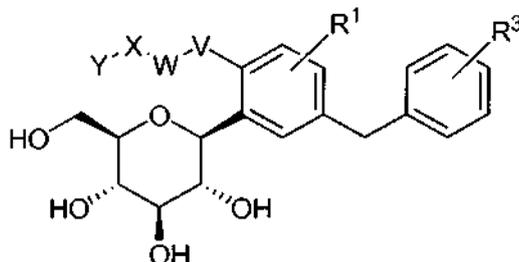
R^c representa independientemente H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, CHR^dR^e, SO₂R^d, C(O)OR^d o C(O)NR^dR^e, donde opcionalmente los grupos alquilo y cicloalquilo pueden estar parcial o completamente fluorados; y

R^d y R^e cada uno independientemente representa H o alquilo C₁-C₆, donde opcionalmente los grupos alquilo pueden estar parcial o completamente fluorados.

El estilo usado anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, en el que se muestra un enlace de un sustituyente sobre un grupo fenilo terminando cerca del centro del anillo de fenilo, representa, a menos que se

indique de otro modo, que este sustituyentes se puede unir a cualquier posición libre del grupo fenilo que soporta un átomo de hidrógeno.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula IA:



5

donde

10 V es oxígeno o un enlace sencillo; W es alquileo C₁-C₆; X es oxígeno o azufre; Y es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalqueno C₅-C₁₀, (alquilo C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (alqueno C₂-C₄)alquilo C₁-C₃ y (cicloalquilo C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₃; donde opcionalmente, los grupos o porciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno de Y están parcial o totalmente fluorados y opcionalmente están mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, y opcionalmente en los grupos o porciones cicloalquilo y cicloalqueno de Y, uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y opcionalmente uno o dos grupos metino están reemplazados con N, donde el heterociclo formado mediante dicho reemplazo opcional es distinto de heteroarilo;

15 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₁₀;
 20 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y cicloalquilo C₃-C₁₀, donde opcionalmente los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo de R³ están parcial o totalmente fluorados, y en los grupos cicloalquilo de R³ un grupo metileno está opcionalmente reemplazado con O, S, CO, SO o SO₂; y
 25 cada R^b es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y (alquilo C₁-C₄)carbonilo, donde opcionalmente los grupos o porciones alquilo de R^b están parcial o totalmente fluorados;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 La presente invención incluye todos los tautómeros y estereoisómeros de los compuestos de Fórmula IA, en mezcla o en forma pura o básicamente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en los átomos de carbono, y por lo tanto los compuestos de Fórmula IA pueden existir en formas diastereoméricas o enantioméricas o mezclas de las mismas. Todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), racémicos, diastereoméricos y otras
 35 mezclas de dichos isómeros, así como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos y tautómeros están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar usando diastereómeros, enantiómeros o mezclas racémicas como materiales de partida. Además, los productos diastereoméricos y enantioméricos se pueden separar por cromatografía, cristalización fraccionada u otros métodos conocidos por los expertos en la materia.

40 Profármacos de compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres de carboxilato, ésteres de carbonato, hemi-ésteres, ésteres de fósforo, ésteres nitro, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales, y cetales. Se pueden formar ésteres y carbonatos de profármaco, por ejemplo, haciendo reaccionar uno o más grupos hidroxilo de compuestos de Fórmula IA con reactivos de acilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo usando métodos conocidos por los expertos en la materia para producir carbonatos, acetatos, benzoatos, pivalatos de metilo y similares. Ejemplos ilustrativos de ésteres de
 45 profármacos de los compuestos divulgados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de Fórmula IA que tienen un resto carboxilo donde el hidrógeno libre se reemplaza con alquilo C₁-C₄, alcaniloximetilo C₁-C₇, 1-((alcaniloxi C₁-C₅))etilo, 1-metil-1-((alcaniloxi C₁-C₅))-etilo, alcocarboniloximetilo C₁-C₅, 1-(alcoxicarboniloxi (C₁-C₅))etilo, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi (C₁-C₅))etilo, N-(alcoxicarbonil (C₁-C₅))aminometilo, 1-(N-(alcoxicarbonil (C₁-C₅))amino)etilo, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)alquilo (C₂-C₃) (por ejemplo, beta-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-dialquilcarbamoil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C₂-C₃). Modificaciones de oligopéptidos y derivados de polímeros biodegradables (tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995) están dentro del alcance de la invención. Se proporcionan
 55 métodos para seleccionar y preparar profármacos adecuados, por ejemplo, en el siguiente: T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975; H. Bundgaard, "Design of Prodrugs",

Elsevier, 1985; y "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

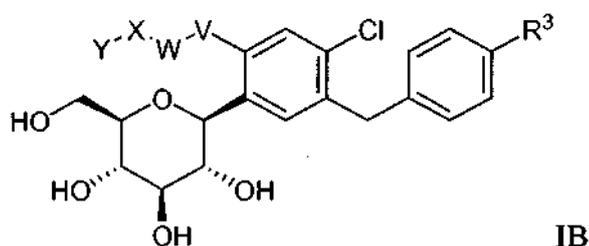
- La presente invención también proporciona las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula IA.
- 5 Los ácidos que se pueden usar como reactivos para preparar las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la presente invención son los que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables (tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (1,1'-metilen-bis-2-hidroxi-3-naftoato)). Las bases que se pueden
- 10 usar como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos de la presente invención son las que forman sales básicas no tóxicas con dichos compuestos, que incluyen, pero no se limitan a, las obtenidas a partir de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio, litio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina (me-glumina), y el alcanolammonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, trietanolamina, dietilamina, t-butilamina, t-octilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, hidroxietilamina, morfolina, piperazina, dehidroabietilamina, lisina y guanidina).
- 20 La presente invención también divulga compuestos marcados isotópicamente de Fórmula IA, donde uno o más átomos están reemplazados con uno o más átomos que tienen masa atómica o números másicos específicos. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, azufre, y cloro (tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S y ^{36}Cl). Se divulgan compuestos marcados con isótopos de Fórmula IA, así como marcados isotópicamente,
- 25 sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula IA. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención son útiles en ensayos de la distribución de tejidos de los compuestos y sus profármacos y metabolitos; isótopos preferentes para dichos ensayos incluyen ^3H y ^{14}C . Además, en determinadas circunstancias, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H), puede proporcionar una mayor estabilidad metabólica, que ofrece ventajas terapéuticas tales como mayor vida media in vivo o requisitos de dosificación
- 30 reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente y profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente de acuerdo con los métodos que se describen en el presente documento por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

35 En realizaciones particularmente preferentes, R^1 representa hidrógeno, halo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En realizaciones particularmente preferentes, R^3 representa hidrógeno, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, donde opcionalmente los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo pueden estar parcial o completamente fluorados, y en los grupos cicloalquilo un grupo metileno está

40 opcionalmente reemplazado con O, S, CO, SO o SO_2 .

Tal como se ha indicado anteriormente, además otras realizaciones particularmente preferentes se representan con la Fórmula IB:



45 donde, V representa oxígeno o un enlace sencillo;

W representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

50 X representa oxígeno o azufre;

Y representa haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, (alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

55 donde opcionalmente los grupos o porciones alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo pueden estar parcial o completamente fluorados y pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, y

opcionalmente en los grupos o porciones cicloalquilo, uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con O, S, CO o NR^b;
R³ representa etilo, etenilo, etinilo o etoxi.

5 A continuación se describen compuestos intermedios y procesos útiles para preparar los compuestos intermedios así como los compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

10 Dichos procesos se perfilan en los siguientes métodos preparativos generales representados en los Esquemas I - VIII (**Figuras 1 - 8**), presentando a continuación los ejemplos en particular más detallados en la sección experimental que describe los ejemplos de trabajo. Siguiendo los métodos preparativos generales que se analizan a continuación, o usando variaciones o métodos alternativos, los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente mediante el uso de reacciones químicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. A menos que se especifique de otro modo, las variables (por ejemplo, dos grupos R) que representan grupos en los métodos
15 generales que se describen a continuación tiene los significados tal como se han definido anteriormente en el presente documento.

20 Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de la invención con cada grupo funcional descrito se preparan generalmente usando ligeras variaciones de los métodos generales que se indican a continuación. Dentro del alcance de cada método, se usan los grupos funcionales que son adecuados para las condiciones de la reacción. Los grupos funcionales que pudieran interferir con determinadas reacciones se presentan en formas protegidas cuando sea necesario, y la retirada de dichos grupos protectores se completa en las etapas apropiadas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

25 En determinados casos, los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de otros compuestos de la invención mediante elaboración, transformación, intercambio y similares de los grupos funcionales presentes. Dicha elaboración incluye, pero no se limita a, hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, acilación, esterificación, amidación y deshidratación. Dichas transformaciones, en algunos casos, requieren el uso de grupos protectores mediante los métodos que se divulgan en T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*;
30 Wiley: Nueva York, (1999). Dichos métodos se deberían iniciar después de la síntesis del compuesto deseado o en otro lugar en la ruta de síntesis que sería rápidamente evidente para un experto en la materia.

35 Cuando se usan las siguientes abreviaturas y acrónimos a lo largo de toda la divulgación, tienen los siguientes significados: 18-Crown-6, 1,4,7,10,13,16-hexaoxociclooctadecano; ADDP, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; 9-BBN, 9-borabicyclo[3,3,1]nonano; BF₃·Et₂O, dietiléterato de trifluoruro de boro; Bu₃P, tri-*n*-butilfosfina; *n*-BuLi, *n*-butillitio; *t*-BuLi, *t*-butillitio; *t*-BuOK, terc-butóxido potásico; calc., calculado; CD₃OD, metanol-*d*₄; CDCl₃, cloroformo-*d*; CH₂Cl₂, cloruro de metileno; CH₃CN, acetonitrilo; (COCl)₂, dicloruro de oxalilo; conc., concentrado; CrO₃, trióxido de cromo; DAST, trifluoruro de (dietilamino)azufre; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; Et, etilo; Et₃N, trietilamina; EtOAc, acetato de etilo; EtOH, etanol; h, hora; H₂, gas hidrógeno; HCl, ácido clorhídrico; RMN ¹H, resonancia magnética nuclear de protón; HPLC, cromatografía líquida de alto
40 rendimiento; H₂SO₄, ácido sulfúrico; HWE, Horner-Wadsworth-Emmons; K₂CrO₄, cromato potásico; KMnO₄, permanganato potásico; KOH, hidróxido potásico; LC-MS, espectroscopía de masas y cromatografía líquida; LDA, diisopropilamida de litio; Me, metilo; MeOH, metanol; MeSO₃H, ácido metanosulfónico; min, minuto; MS ESI, espectroscopía de masas con ionización por electronebulización; NaH, hidruro sódico; NaHCO₃, bicarbonato sódico;
45 NaOH, hidróxido sódico; Na₂SO₄, sulfato sódico; NBS, N-bromosuccinimida; NH₃, amoníaco; NIS, N-yodosuccinimida; PCC, clorocromato de piridinio; Pd/C, paladio sobre carbón; PDC, dicromato de piridinio; PE, éter de petróleo; R_f, factor de retención; satd, saturado; SOCl₂, cloruro de tionilo; TBAI, yoduro de tetrabutilamonio; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TLC, cromatografía en capa fina; TMS-Cl, cloruro de trimetilsililo (clorotrimetilsilano).

50 **Método de Síntesis General del Esquema I**

Los compuestos de la invención de fórmula **16** se pueden preparar convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción tal como se muestra en el Esquema I (**Figura 1**).

55 Tal como se muestra en el Esquema I, el ácido meso-amino benzoico **1** se halogena con NBS o NIS, u otro reactivo para proporcionar el compuesto intermedio **2**, que a continuación se convierte en su éster correspondiente **3** usando procedimientos de esterificación convencional, tales como calentamiento a reflujo con H₂SO₄/MeOH o SOCl₂/MeOH. Usando condiciones de reacción de Sandmeyer, el éster **3** se convierte en el compuesto **4**. La oxidación del éster **4**
60 con CrO₃, K₂CrO₄ o KMnO₄ produce el ácido benzoico **5**. Después de tratamiento con un reactivo de acilación, tal como (COCl)₂ o SOCl₂, el ácido **5** reacciona con el anillo aromático sustituido **6** en presencia de un ácido de Lewis, tal como FeCl₃ o AlCl₃, para dar la difenilcetona **7**. La cetona en el compuesto **7** se reduce con agente reductor, tal como Et₃SiH, catalizado con ácido, tal como TFA o BF₃·Et₂O, para dar el éster **8**. La reducción adicional del éster **8** proporciona el alcohol **9**. A continuación, el alcohol libre **9** se protege con alquilsililo o éter y se trata con reactivo de activación, tal como *n*-BuLi o *t*-BuOK, seguido de condensación con la lactona **11** protegida para dar el aducto **12**,
65 que se reduce con alquilsilano u otro agente reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O. La

desprotección del compuesto intermedio resultante **13** proporciona el alcohol bencílico **14**. La alquilación del alcohol bencílico **14** y la desprotección del producto resultante **15** proporcionados compuestos de la invención de fórmula **16**. En el Esquema I y en otros esquemas que siguen a continuación, los símbolos P y P¹ representan grupos protectores (por lo general grupos que forman éster o éter y similares). Además, la última Etapa en el Esquema I y en otros esquemas que siguen a continuación muestra la etapa de desprotección. Esta etapa se puede aplicar a cualquier grupo protector presente en grupos funcionales en la molécula (por ejemplo, en R¹, R², R³ y similares).

Método de Síntesis General del Esquema II

Los compuestos de la invención de fórmula **19** se pueden preparar convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción tal como se muestra en el Esquema II (**Figura 2**).

El alcohol bencílico **9** se alquila con reactivo tal como bromuro de alilo o bromuro de acetilenmetilo para formar el compuesto intermedio **17**, que se condensa con la cetona **11** después del tratamiento con reactivo de activación, Tal como *n*-BuLi o *t*-BuOK. El aducto resultante **18** se reduce a continuación con alquilsilano u otro agente reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O para generar los compuestos de la invención de fórmula **19**.

Método de Síntesis General del Esquema III

Tal como se muestra en el Esquema III (**Figura 3**), los compuestos de la invención de fórmula **27** también se pueden preparar usando una ruta de síntesis alternativa.

El alcohol bencílico **9** se oxida al aldehído **20** correspondiente usando PCC, reactivo de Dess-Martin, o reacción de Swern. Después de la olefinación en condiciones de reacción de Wittig o HWE, el aldehído **20** se convierte en el estireno **21** correspondiente, que se permite que reaccione con la cetona **11** después del tratamiento con el reactivo de activación, tal como *n*-BuLi o *t*-BuOK, para dar el aducto **22**. El compuesto **22** se reduce con alquilsilano u otro agente reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O para formar el compuesto intermedio **23**. A continuación, el estireno **23** se convierte en el aldehído **24** correspondiente por dihidroxilación seguido de oxidación con NaIO₄, o tratamiento con ozonólisis. La reducción del aldehído **24** con NaBH₄ u otro agente de reducción proporciona el alcohol bencílico **25**, que se alquila con un reactivo tal como bromuro de alilo o bromuro de acetilenmetilo para formar el compuesto intermedio **26**. La desprotección y la derivatización del compuesto intermedio **26** genera los compuestos de la invención de fórmula **27**.

Método de Síntesis General del Esquema IV

Tal como se muestra en el Esquema IV (**Figura 4**), los compuestos de referencia de fórmula **30** también se pueden preparar mediante la siguiente secuencia de reacción.

El aldehído **24** se convierte en el correspondiente derivado amino **28** mediante aminación reductora. La alquilación por la acilación del compuesto intermedio **28** lleva al compuesto **29**, que se desprotege para formar los compuestos de referencia de fórmula **30**.

Método de Síntesis General del Esquema V

Tal como se muestra en el Esquema V (**Figura 5**), los compuestos de la invención de fórmula **34** se pueden sintetizar de acuerdo con la secuencia de reacción que se perfila.

La olefina **21** se convierte en el alcohol **31** correspondiente usando el método de hidroxilación con boro de Brown o metátesis por cierre del anillo (RCM) en presencia de catalizador de Grubb, seguido de hidrogenación. El alcohol **31** se alquila o se acila para generar el compuesto intermedio **32**, que se desbroma con *n*-BuLi o *t*-BuOK y se condensa con la cetona **11**. El aducto **33** se deshidroliza con alquilsilano u otro agente reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O para formar los compuestos de la invención de fórmula **34**.

Método de Síntesis General del Esquema VI

Tal como se muestra en el Esquema VI (**Figura 6**), los compuestos de la invención de fórmula **43** se pueden sintetizar usando una ruta de síntesis alternativa.

El ácido meso-amino benzoico **35** se halogena con NBS o NIS, u otro reactivo para proporcionar el compuesto intermedio **36**. Usando la reacción de Sandmeyer, el grupo amino del compuesto **36** se convierte en halógeno para formar el compuesto intermedio **37**, que se trata con reactivo de acilación, tal como (COCl)₂ o SOCl₂, seguido de reacción con el anillo aromático sustituido **6** en presencia de un ácido de Lewis, tal como FeCl₃ o AlCl₃, para dar la cetona **39**. Como alternativa, la cetona **39** también se tiene a través de la reacción de Sandmeyer partiendo del compuesto intermedio **38**, que se sintetiza por tratamiento de amino ácido benzoico **36** con reactivo de acilación seguido de condensación del cloruro de benzoilo resultante con el anillo aromático sustituido **6**. A continuación, se permite que la cetona **39** reaccione con nucleófilos, tales como alcoholes o CuCN para dar el compuesto intermedio

40, que se reduce con alquilsilano en presencia de ácido de Bronst o ácido de Lewis, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O. La desbromación del compuesto intermedio resultante 41 con *n*-BuLi o *t*-BuOK y la condensación del producto *in situ* con la cetona 11 proporcionan el aducto 42. La deshidroxilación del compuesto 42 con alquilsilano u otro agente reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O, forma los compuestos de la invención de fórmula 43.

Método de Síntesis General del Esquema VII

Tal como se muestra en el Esquema VII (Figura 7), los compuestos de la invención de fórmula 54 se pueden sintetizar usando la secuencia de reacción que se perfila.

El ácido benzoico 45 sustituido se trata con reactivo de acilación, tal como (COCl)₂ o SOCl₂, seguido de reacción con el anillo de fenol protegido 44 en presencia de un ácido de Lewis, tal como FeCl₃ o AlCl₃, para dar la cetona 46, que se reduce mediante alquilsilano u otro agente reductor con la catálisis del ácido de Lewis, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O. El difenil metano 47 resultante se alojan a continuación con NBS, NIS u otro reactivo para proporcionar el compuesto intermedio 50. La desprotección del compuesto 50 y la alquilación del fenol 51 resultante conduce al compuesto intermedio 52, que se trata a continuación con reactivo de activación, tal como *n*-BuLi o *t*-BuOK, seguido de condensación con la lactona protegida 11 para dar el aducto 53. La deshidroxilación del compuesto intermedio 53 con alquilsilano u otro agente reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O, y la retirada de los grupos de protección forman los compuestos de la invención de fórmula 54. Mediante reducción con alquilsilano en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O, el compuesto intermedio 50 también se sintetiza partiendo de la cetona 49, que es el producto condensado del fenol 48 protegido y el ácido benzoico 45 sustituido a través de una reacción de Friedel-Crafts con catálisis de ácido de Lewis, tal como FeCl₃ o AlCl₃. Los compuestos intermedios, tanto 48 como 49, se pueden preparar partiendo de los compuestos 44 y 46, respectivamente, usando reactivo de halogenación, tal como NBS o NIS.

Método de Síntesis General del Esquema VIII

Tal como se muestra en el Esquema VIII (Figura 8), los compuestos de la invención de fórmula 61 se pueden sintetizar usando la secuencia de reacción que se perfila.

El aldehído 20 se trata con un reactivo organometálico, tal como MeMgI, para generar el alcohol bencílico 55, que se oxida a la cetona 56 correspondiente usando procedimientos de reacción de Swern o de Dess-Martin. La cetona 56 se convierte a continuación en su enolato 57. La propanación o la cicloadición de la olefina en el compuesto intermedio 57 conduce al compuesto tricíclico 58. La retirada del grupo de protección sobre el alcohol del compuesto intermedio 58 y la alquilación del alcohol libre resultante proporciona el compuesto intermedio 59. El tratamiento del compuesto de halofenilo 59 con reactivo de activación, tal como *n*-BuLi o *t*-BuOK, seguido de condensación con la lactona protegida 11 proporciona el aducto 60. La deshidroxilación del compuesto 53 con alquilsilano u otro agente reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O, genera los compuestos de la invención de fórmula 61.

Composición Farmacéutica y Métodos de Uso

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o mezcla de compuestos de Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto de la presente invención se puede incorporar en una diversidad de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, un compuesto de la presente invención se puede formular en composiciones farmacéuticas, en conjunto o separadamente, mediante formulación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados, y se puede formular en preparaciones en formas sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, suspensiones, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores y aerosoles. Como tal, la administración de un compuesto de la presente invención se puede conseguir de diversas formas, que incluyen administración oral, bucal, parenteral, intravenosa, intradérmica (por ejemplo, cutánea, intramuscular), transdérmica, etc. Además, el compuesto se puede administrar de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, en una formulación de liberación prolongada o sostenida.

Formulaciones adecuadas para uso en la presente invención se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams y Wilkins (2003). Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se pueden preparar una manera que es conocida por los expertos en la materia, es decir, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, inmovilización o liofilización. Los métodos y excipientes siguientes son simplemente a modo de ejemplo y no son limitantes de ninguna forma.

En una realización preferente, un compuesto de la presente invención prepara para su administración en una formulación de liberación sostenida, liberación controlada, liberación extendida, liberación programada o liberación

retardada, por ejemplo, en matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos tipos de materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las formulaciones actuales de liberación extendida incluyen comprimidos revestidos con película, sistemas de partículas múltiples o microgránulos, tecnologías de matriz que usan materiales hidrofílicos o lipofílicos y comprimidos con base de esfera con excipientes que forman poros (véase, por ejemplo, Huang, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29: 79 (2003); Pearnchob, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29: 925 (2003); Maggi, et al. Euro. J. Pharm. Biopharm. 55: 99 (2003); Khanvilkar, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 228: 601 (2002); y Schmidt, et al., Int. J. Pharm. 216: 9 (2001)). Los sistemas de administración de liberación sostenida pueden liberar, dependiendo de su diseño, los compuestos durante el transcurso de horas o días, por ejemplo, durante 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas o más. Normalmente, las formulaciones de liberación sostenida se pueden preparar usando polímeros de origen natural o sintéticos, por ejemplo, vinil pirrolidonas poliméricas, tales como polivinil pirrolidona (PVP); polímeros hidrofílicos de carboxivinilo; hidrocoloides hidrofóbicos y/o hidrofílicos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa; y carboxipolimetileno.

Las formulaciones de liberación sostenida o extendida también se pueden preparar usando ingredientes naturales, tales como minerales, que incluyen dióxido de titanio, dióxido de silicio, óxido de cinc, y arcilla (véase, la Patente de Estados Unidos N° 6.638.521). Formulaciones de liberación extendida a modo de ejemplo que se pueden usar en la administración de un compuesto de la presente invención incluyen las que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.635.680; N° 6.624.200; N° 6.613.361; N° 6.613.358, N° 6.596.308; N° 6.589.563; N° 6.562.375; N° 6.548.084; N° 6.541.020; N° 6.537.579; N° 6.528.080 y N° 6.524.621. Las formulaciones de liberación controlada de interés en particular incluyen las que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.607.751; N° 6.599.529; N° 6.569.463; N° 6.565.883; N° 6.482.440; N° 6.403.597; N° 6.319.919; N° 6.150.354; N° 6.080.736; N° 5.672.356; N° 5.472.704; N° 5.445.829; N° 5.312.817 y N° 5.296.483. los expertos a la materia reconocerán rápidamente otras formulaciones de liberación sostenida aplicables.

Para administración oral, un compuesto de la presente invención se puede formular fácilmente mediante combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los compuestos se formulen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipofílicas e hidrofílicas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener por mezcla de los compuestos con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o gragea. Son excipientes adecuados, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinil pirrolidona reticulada, goma de agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato sódico.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas herméticamente hechas de gelatina y un agente plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos en mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deberían estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Se proporcionan núcleos de gragea con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carboxipolimetilcelulosa, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, disolventes orgánicos adecuadas o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Para inyección, el compuesto se puede formular en preparaciones mediante disolución, suspensión o emulsión del mismo en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácido alifático sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. Preferentemente, un compuesto de la invención se puede formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón salino fisiológico. Las formulaciones para inyección pueden estar presentes en forma de dosificación individual, por ejemplo, en ampollas o en envases de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adquirir dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos onerosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar en forma de suspensiones para inyección oleosa apropiadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.

La administración sistémica también se puede realizar por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, en la formulación se usan agentes penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Para la administración tópica, los agentes se formulan en ungüentos, cremas, pomadas, polvos y geles. En una realización, el agente de administración transdérmica puede ser DMSO. Los sistemas de administración transdérmica pueden incluir, por ejemplo, parches. Para la administración transmucosal, en la formulación se usan agentes penetrantes apropiados para la barrera para atravesar. Dichos agentes penetrantes generalmente se conocen en la técnica. Las formulaciones de administración transdérmica usadas a modo de ejemplo que puede encontrar uso en la presente invención incluyen las que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.589.549; N° 6.544.548; N° 6.517.864; N° 6.512.010; N° 6.465.006; N° 6.379.696; N° 6.312.717 y N° 6.310.177.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adquirir la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de una manera convencional.

Además de las formulaciones que se han descrito anteriormente, un compuesto de la presente invención también se puede formular una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados moderadamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal moderadamente soluble.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o de gel. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones donde los principios activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente eficaz. La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto reivindicado en mezcla con una cantidad eficaz de otros agentes terapéuticos asociados de combinación, particularmente los usados para el tratamiento de enfermedades y afecciones que se pueden ver afectados por la inhibición de SGLT, tales como agentes antidiabéticos, agentes que reducen lípidos/que modulan lípidos, agentes para el tratamiento de complicaciones diabéticas, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihiperuricémicos, y agentes para tratar insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o trastornos relacionados. Una cantidad eficaz del compuesto y/o asociado de combinación será dependiente, por supuesto, del sujeto que se está tratando, la gravedad de la afección y la forma de administración. La determinación de una cantidad eficaz está bien dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la vista de la divulgación detallada que se proporciona en el presente documento. Generalmente, una cantidad eficaz o efectiva de un compuesto se determina primero por administración de una dosis baja o pequeña cantidad, y la continuación aumentando gradualmente la dosis o dosificaciones administradas hasta que se observa un efecto terapéutico deseado en el sujeto tratado, con efectos secundarios mínimos o no tóxicos. Métodos se pueden aplicar para determinar una dosis apropiada y un programa de dosificación para la administración de la presente invención se describen, por ejemplo, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Giltiman, 11^a Ed., Brunton Lazo y Parker, Eds., McGraw-Hill (2006), y en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams y Wilkins (2003).

Los compuestos de Fórmula I se pueden usar para la prevención y tratamiento de enfermedades. La invención proporciona un compuesto de Fórmula IA o una sal del mismo para uso en un método para tratar diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía, úlceras, micro- y macroangiopatías, gota y enfermedad del pie diabético), resistencia a la insulina, síndrome metabólico (Síndrome X), hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o mezcla de compuestos de Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un sujeto con necesidad de los mismos. La invención proporciona el uso de un compuesto o mezcla de compuestos de Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia,

insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

La presente invención también contempla el uso de los compuestos de Fórmula IA, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con otros agentes terapéuticos, particularmente los usados para tratar las enfermedades infecciones que se han mencionado anteriormente, tales como agentes antidiabéticos, agentes que reducen lípidos/que modulan lípidos, agentes para el tratamiento de complicaciones diabéticas, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihiperuricémicos, y agentes para el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o trastornos relacionados. Los expertos en la materia observarán que otros agentes terapéuticos que se analizan a continuación pueden tener múltiples usos terapéuticos y la relación de un agente en una categoría en particular no se debería interpretar como limitante de ninguna manera de su utilidad en terapia de combinación con compuestos de la presente invención.

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con compuestos de la presente invención incluyen insulina y miméticos de insulina, sulfonilureas (tales como acetoexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, gliburida, glicopiramida, tolazamida, tolcliamida, tolbutamida y similares), potenciadores de la secreción de insulina (tales como JTT-608, gibuzol y similares), biguanidas (tales como metformina, buformina, fenformina y similares), combinaciones de sulfonilurea/biguanida (tales como gliburida/metformina y similares), meglitinidas (tales como repaglinida, nateglinida, mitiglinida y similares), tiazolidinadionas (tales como rosiglitazona, pioglitazona, isaglitazona, netoglitazona, rivoglitazona, balaglitazona, darglitazona, CLX-0921 y similares), combinaciones de tiazolidindiona/biguanida (tales como pioglitazona/metformina y similares), oxadiazolidindionas (tales como YM440 y similares), agonistas gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) (tales como farglitazar, metaglidásén, MBX-2044, GI 262570, GW1929, GW7845 y similares), agonistas duales alfa/gamma de PPAR (tales como muraglitazar, naveglitazar, tesaglitazar, peliglitazar, JTT-501, GW-409544, GW-501516 y similares), agonistas pan alfa/gamma/delta de PPAR (tales como PLX204, GlaxoSmithKline 625019, GlaxoSmithKline 677954 y similares), agonistas del receptor retinoide X (tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, bexaroteno y similares), inhibidores de la alfa-glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y similares), estimulantes del receptor de insulina tirosina quinasa (tales como TER-17411, L-783281, KRX-613 y similares), inhibidores de la tripeptidil peptidasa II (tales como UCL-1397 y similares), inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (tales como sitagliptina, vildagliptina, denagliptina, saxagliptina, NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, compuestos que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.869.947; N° 6.727.261; N° 6.710.040; N° 6.432.969; N° 6.172.081; N° 6.011.155 y similares), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (tales como KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, OC-86839, PNU-177496, compuestos que se describen en Vats, R.K., et al., Current Science, Vol. 88, N° 2, 25 de enero de 2005, páginas 241-249, y similares), inhibidores de la glucógeno fosforilasa (tales como NN-4201, CP-368296 y similares), inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa (tales como CS-917, MB05032 y similares), inhibidores de la piruvato deshidrogenasa (tales como AZD-7545 y similares), derivados de imidazolina (tales como BL11282 y similares), inhibidores de la gluconeogénesis hepática (tales como FR-225659 y similares), inhibidores de D-quirroinositol, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 (tales como compuestos que se describen en Vats, R.K., et al., Current Science, Vol. 88, N° 2, 25 de enero de 2005, páginas 241-249, y similares), miméticos de incretina (tales como exenatida y similares), antagonistas del receptor de glucagón (tales como BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 y similares), péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), análogos de GLP-1 (tales como liraglutida, CJC-1131, AVE-0100 y similares), agonistas del receptor de GLP-1 (tales como AZM-134, LY-315902, GlaxoSmithKline 716155 y similares), amilina, análogos y antagonistas de amilina (tales como pramlintida y similares), inhibidores de la proteína de unión ácidos grasos (aP2) (tales como compuestos que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.984.645; N° 6.919.323; N° 6.670.380; N° 6.649.622; N° 6.548.529 y similares), agonistas del receptor beta-3 adrenérgico (tales como solabegron, CL-316243, L-771047, FR-149175 y similares), y otros potenciadores de la sensibilidad a la insulina (tales como reglixane, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 y similares).

Ejemplos de agentes para el tratamiento de complicaciones diabéticas adecuados para su uso en combinación con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (tales como epalrestat, imirestat, tolrestat, minalrestat, ponalrestat, zopolrestat, fidarestat, gamolenato de ascorbilo, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, risarestat, zenarestat, metosorbinilo, AL-1567, M-16209, TAT, AD-5467, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat, sorbinilo y similares), inhibidores de la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) (tales como piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, pimagedina y similares), interruptores de AGE (tales como ALT-711 y similares), sulodexida, 5-hidroxi-1-metilhidantoina, factor de crecimiento de insulínico tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas, análogos del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, uridina, inhibidores de la proteína quinasa C (tales como ruboxistaurina, midostaurina y similares), antagonistas de los canales de sodio (tales como mexiletina, oxcarbazepina y similares), inhibidores del factor nuclear kappaB (NF-kappaB) (tales como dextrilpotam y similares), inhibidores de la peroxidasa lipídica (tales como mesilato de tirilazad y similares), inhibidores de la dipeptidasa ácida unida en alfa N acetilados (tales como GPI-5232, GPI-5693 y similares), y derivados de carnitina (tales como carnitina, levacecamina, levocarnitina, ST-261 y similares).

Ejemplos de agentes antihiperuricémicos adecuados para su uso en combinación con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la síntesis del ácido úrico (tales como alopurinol, oxipurinol y similares), agentes uricosúricos (tales como probenecid, sulfipirazona, benzbromarona y similares) y agentes alcalinizantes urinarios (tales como hidrogenocarbonato sódico, citrato potásico, citrato sódico y similares).

5 Ejemplos de agentes que reducen lípidos/que modulan lípidos adecuados para su uso en combinación con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (tales como acitemato, atorvastatina, bervastatina, carvastatina, cerivastatina, colestolona, crilvastatina, dalvastatina, fluvastatina, glenvastatina, lovastatina, mevastatina, nisvastatina, pitavastatina, pravastatina, ritonavir, rosuvastatina, saquinavir, simvastatina, visastatina, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMY-21950, compuestos que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.753.675; N° 5.691.322; N° 5.506.219; N° 4.686.237; N° 4.647.576; N° 4.613.610; N° 4.499.289 y similares), derivados del ácido fibríco (tales como gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, etofibrato, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, AHL-157 y similares), agonistas alfa de PPAR (tales como GlaxoSmithKline 590735 y similares), agonistas delta de PPAR (tales como GlaxoSmithKline 501516 y similares), inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (tales como avasimibe, eflucimibe, eldacimibe, lecimibide, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, CI-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 y similares), probucol, agonistas del receptor de la hormona tiroidea (tales como liotironina, levotiroxina, KB-2611, GC-1 y similares), inhibidores de la absorción de colesterol (tales como ezetimiba, SCH48461 y similares), inhibidores de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (tales como rilapladi, darapladi y similares), inhibidores de proteínas de transferencia de triglicéridos microsomales (tales como CP-346086, BMS-201038, compuestos que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.595.872; N° 5.739.135; N° 5.712.279; N° 5.760.246; N° 5.827.875; N° 5.885.983; N° 5.962.440; N° 6.197.798; N° 6.617.325; N° 6.821.967; N° 6.878.707 y similares), activadores del receptor de lipoproteínas de baja densidad (tales como LY295427, MD-700 y similares), inhibidores de la lipoxigenasa (tales como compuestos que se describen en el documento WO 97/12615, el documento WO 97/12613, el documento WO 96/38144 y similares), inhibidores de la carnitina palmitoil-transferasa (tales como etomoxir y similares), inhibidores de la escualeno sintasa (tales como YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, compuestos que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.712.396; N° 4.924.024; N° 4.871.721 y similares), derivados del ácido nicotínico (tales como acipimox, ácido nicotínico, ricotinamida, nicomol, niceritrol, nicorandilo y similares), quelantes de ácidos biliares (tales como colestipol, colestiramina, colestilan, colesevelam, GT-102-279 y similares), inhibidores de cotransportadores de sodio/ácidos biliares (tales como 264W94, S-8921, SD-5613 y similares), e inhibidores de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (tales como torcetrapib, JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 y similares).

Ejemplos of antiobesidad adecuados para su uso en combinación con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la reabsorción de serotonina-norepinefrina (tales como sibutramina, milnacipran, mirtazapina, venlafaxina, duloxetine, desvenlafaxina y similares), inhibidores de la reabsorción de norepinefrina-dopamina (tales como radafaxina, bupropión, aminaptina y similares), inhibidores de la reabsorción selectiva de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y similares), inhibidores de la reabsorción selectiva de norepinefrina (tales como reboxetina, atomoxetina y similares), estimulantes de la liberación de norepinefrina (tales como rolipram, YM-992 y similares), anorexígenos (tales como anfetamina, metanfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fenilpropanolamina y similares), agonistas de la dopamina (tales como ER-230, doprexina, mesilato de bromocriptina y similares), antagonistas de H₃-histamina (tales como impentamina, tioperamida, ciproxifan, clobenpropit, GT-2331, GT-2394, A-331440, y similares), agonistas del receptor 5-HT_{2c} (tales como 1-(m-clorofenil)piperazina (m-CPP), mirtazapina, APD-356 (lorcaserina), SCA-136 (vabicaserina), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 y similares (véase, por ejemplo, Nilsson BM, J. Med. Chem. 2006, 49: 4023-4034)), agonistas del receptor adrenérgico beta-3 (tales como L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 y similares), agonistas de colecistoquinina (tales como SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 y similares), combinaciones de inhibidores antidepresivos/acetilcolinesterasa (tales como venlafaxina/rivastigmina, sertralina/galantamina y similares), inhibidores de la lipasa (tales como orlistat, ATL-962 y similares), agentes antiepilépticos (tales como topiramato, zonisamida y similares), leptina, análogos de leptina y agonistas del receptor de leptina (tales como LY-355101 y similares), antagonistas y moduladores de receptores del neuropéptido Y (NPY) (tales como SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 y similares), factor neurotrófico ciliar (tal como Axokine y similares), agonistas del receptor beta de la hormona tiroidea (tales como KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 y similares), antagonistas del receptor CB1 de cannabinoides (tales como rimonabant, SR147778, SLV 319 y similares (véase, por ejemplo, Antel J et al., J. Med. Chem. 2006, 49: 4008-4016)), antagonistas del receptor de hormonas que concentran melanina (incluyendo Glaxo-SmithKline 803430X,

5 GlaxoSmithKline 856464, SNAP-7941, T-226296 y similares (véase, por ejemplo, Handlon AL y Zhou H, J. Med. Chem. 2006, 49: 4017-4022)), agonistas del receptor de la melanocortina-4 (que incluyen PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 y similares (véase, por ejemplo, Nargund RP et al., J. Med. Chem. 2006, 49: 4035-4043)), antagonistas selectivos del receptor muscarínico M₁ (tales como telenzepina, pirenzepina y similares), y combinaciones de los mismos.

10 Ejemplos de agentes antihipertensivos y agentes para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica, aterosclerosis o enfermedades relacionadas adecuados para uso en combinación con compuestos de la presente invención incluyen bimoclomol, inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (tales como captoprilo, enalaprilo, fosiopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril y similares), inhibidores de la endopeptidasa neutra (tales como tiorfano, omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511, mixanprilo, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril y similares), antagonistas del receptor de la angiotensina II (tales como candesartán cilxetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, telmisartán, valsartán, tasosartán, enoltasosartán y similares), inhibidores de la enzima que convierte la endotelina (tales como CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 y similares), antagonistas del receptor de endotelina (tales como tracler, sitaxsentan, ambrisentan, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, tezosentan, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentan, BMS-207940 y similares), agentes diuréticos (tales como hidroclorotiazida, bendroflumetiazida, triclormetiazida, indapamida, metolazona, furosemida, bumetanida, torsemida, clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, hidroflumetiazida, tripamida, mefrusida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, meticrano, canrenoato potásico, espirolactonq, triamtereno, aminofilinq, cicletaninq, LLU-alfa, PNU-80873A, isosorbide, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptán, conivaptán y similares), antagonistas de los canales de calcio (tales como una amlodipino, bepridilo, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipen, nimodipino, verapamilo, S-verapamilo, aranidipinao, efonidipino, bamidipino, benidipino, manidipino, cilnidipino, nisoldipino, nitrendipino, nifedipino, nilvadipino, felodipino, pranidipino, lercanidipino, isradipino, elgodipino, azelnidipino, lacidipino, vatanidipino, lemildipino, diltiazem, clentiazem, fasudilo, bepridilo, gallopamilo y similares), agentes antihipertensivos vasodilatadores (tales como indapamida, todralazina, hidralazina, cadralazina, budralazina y similares), beta bloqueadores (tales como acebutolol, bisoprolol, esmolol, propanolol, atenolol, labetalol, carvedilol, metoprolol y similares), agentes de bloqueo simpático (tales como amosulalol, terazosina, bunazosina, prazosina, doxazosina, propranolol, atenolol, metoprolol, carvedilol, nipradilol, celiprolol, nebivolol, betaxolol, pindolol, tertatolol, bevantolol, timolol, carteolol, bisoprolol, bopindolol, nipradilol, penbutolol, acebutolol, tilisolol, nadolol, urapidilo, indoramina y similares), agonistas de adrenoceptores alfa-2 (tales como clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, guanfacina, moxonidina, lofexidina, talipexol y similares), agentes antihipertensivos de acción central (tales como reserpina y similares), inhibidores de la agregación plaquetaria (tales como warfarina, dicumarol, fenprocumon, acenocumarol, anisindiona, fenindiona, ximelagatrán y similares), y agentes antiplaquetarios (tales como aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etilo, sarpogrelato, dilazep, trapidilo, beraprost y similares).

40 Además, en otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cantidades eficaces de un compuesto o mezcla de compuestos de Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un menos seleccionado entre el grupo de agentes terapéuticos que se han enumerado anteriormente como asociados de combinación, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 El tratamiento para el que se usa la presente invención se puede administrar por vía profiláctica para prevenir o retrasar el inicio o en avance de una enfermedad o afección (tal como hiperglucemia), o por vía terapéutica para conseguir un efecto deseado (tal como un nivel deseado de glucosa en suero) durante un periodo de tiempo sostenido.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, un paciente humano, un animal doméstico tal como un gato o un perro, independientemente o junto con un asociado de combinación, en forma de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, o en forma de una composición farmacéutica donde los compuestos y/o asociados de combinación se mezclan con vehículos o excipiente o excipientes adecuados en una cantidad terapéuticamente eficaz. En consecuencia, un compuesto o mezcla de compuestos de Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un principio activo adicional combinar con el mismo, pueden estar presentes en la sola formulación, por ejemplo una cápsula o comprimido, o en dos formulaciones separadas, que pueden ser iguales o diferentes, por ejemplo, en forma de un kit que comprende números seleccionados de dosis de cada agente.

60 La dosificación apropiada del compuesto variará de acuerdo con la ruta de administración elegida y la formulación de la composición, entre otros factores, tales como la respuesta del paciente. La dosificación se puede aumentar o disminuir en el tiempo, tal como lo requiera un paciente individual. Inicialmente, se puede administrar una dosis baja a un paciente, que a continuación se aumenta hasta una dosificación eficaz tolerable por el paciente. Por lo general, una dosificación útil para adultos puede ser de 1 a 2000 mg, preferentemente de 1 a 200 mg, cuando se administra por vía oral, y de 0,1 a 100 mg, preferentemente de 1 a 30 mg, cuando se administra por vía intravenosa, en cada caso administrada de 1 a 4 veces al día. Cuando un compuesto de la invención se administra en combinación con

otro agente terapéutico, una dosificación útil del asociado de combinación puede ser de un 20 % a un 100 % de la dosis recomendada normalmente.

La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de los compuestos activos que son suficientes para mantener el efecto terapéutico. Preferentemente, se conseguirán niveles en suero terapéuticamente eficaces mediante la administración de una sola dosis diaria, pero en la invención se incluyen programaciones de dosis diarias múltiples eficaces. En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede estar relacionada con la concentración en plasma. Un experto en la materia será capaz de optimizar las dosificaciones locales terapéuticamente eficaces sin experimentación excesiva.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no se pretende que limiten la invención en modo alguno. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que se puede cambiar o modificar para producir básicamente los mismos resultados.

Los nombres de los compuestos que se muestran en los siguientes ejemplos se obtuvieron a partir de las estructuras que se muestran usando el algoritmo CambridgeSoft Struct=Name tal como se implementa en la versión 10.0 de ChemDraw Ultra. A menos que se especifique de otro modo, las estructuras de los compuestos que se sintetiza en los ejemplos que siguen a continuación se confirmaron usando los siguientes procedimientos:

(1) Los espectros de masas con cromatografía de gas con ionización por electronebulización (MS ESI) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Agilent 5973N equipado con un cromatógrafo de gas Agilent 6890 con una columna HP-5 MS (revestimiento de 0,25 μm ; 30 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantuvo a 230 $^{\circ}\text{C}$ y los espectros se exploraron a partir de 25-500 amu a 3,09 seg por exploración.

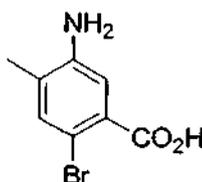
(2) Los espectros de masas con cromatografía líquida a alta presión (LC-MS) se obtuvieron usando HPLC Finnigan Surveyor equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable fijado a 254 nm, una columna XB-C18 (4,6 x 50 mm, 5 μm), y un espectrómetro de masas con trampa iónica Finnigan LCQ con ionización por electronebulización. Los espectros exploraron a partir de 80-2000 amu usando un tiempo iónico variable de acuerdo con el número de iones en la fuente. Los eluyentes fueron B: acetonitrilo y D: agua. El gradiente de elución de B de un 10 % a un 90 % en 8 min a un caudal de 1,0 ml/min se usa con una retención final de B a un 90 % de 7 min. El tiempo de ejecución total fue de 15 min.

(3) La espectroscopía de RMN de una dimensión de rutina se realiza en espectrómetros Mercury-Plus de Varian de 400 MHz o de 300 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos en Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd., y se transfirieron a tubos de RMN con una DI de 5 mm. Los espectros se adquirieron a 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se referenciaron a las señales apropiadas de disolvente, tales como 2,49 ppm para DMSO-d₆, 1,93 ppm para CD₃CN, 3,30 ppm para CD₃OD, 5,32 ppm para CD₂Cl₂ y 7,26 ppm para CDCl₃ para espectros de ¹H.

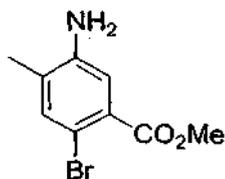
Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto I de acuerdo con el enfoque proporcionado en la **Figura 9**. el método general es aplicable a otros compuestos de la presente invención.

Preparación de ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico (Compuesto Intermedio A)



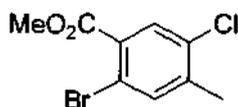
A una solución enfriada (5 $^{\circ}\text{C}$) de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (412,2 g, 2,72 mol) en DMF (2,2 l) se añadió N-bromosuccinimida (495,1 g, 2,78 mol) en porciones pequeñas a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 15 $^{\circ}\text{C}$. Después de su agitación durante una hora, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1,2 l) con agitación. El sólido que se formó se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua enfriada con hielo (3 x 2 l) y a continuación se secó a 60 $^{\circ}\text{C}$ para dar un sólido de color rosa. Rendimiento: 546 g (87 %). **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,20 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,05 (s, 3H).

Preparación de 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (Compuesto Intermedio B)

- 5 A una solución enfriada (5 °C) de ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico (100,0 g, 0,434 mmol) en metanol anhidro (1,6 l) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (112,4 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se controló por TLC. Después de calentar a reflujo durante 6 h, la reacción se completó. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua enfriada con hielo (1,2 l) y se neutralizó con NaHCO₃ al 5 % a pH 7,5. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 600 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido. Rendimiento: 99 %. **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,25 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); **MS ESI** (m/z) 244 [M+1]⁺, calc. 243.

Preparación de metil 2-bromo-5-cloro-4-metilbenzoato (Compuesto Intermedio C)

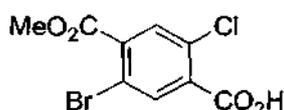
15



- 20 A una solución enfriada (15 °C) de 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (122 g, 0,5 mol) en 1,4-dioxano (633 ml), se añadió ácido clorhídrico conc. (550 ml). Después de enfriar la mezcla a 5 °C, una solución de nitrito sódico (35,53 g, 0,515 mol) en 83 ml de H₂O se añadió gota a gota a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 0 °C. Después de su agitación a 0 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se añadió lentamente a un matraz que contenía cloruro de cobre (I) (59,4 g, 0,6 mol) y ácido clorhídrico conc. (275 ml). Se agitó durante 40 min, momento en el que TLC demostró que la reacción completa. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo (2 l) y a continuación se filtró. La torta de filtro se disolvió en EtOAc (1,5 l). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 500 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro. Rendimiento: 120 g (92,6 %). **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); **MS ESI** (m/z) 262 (M)⁺, calc. 262.

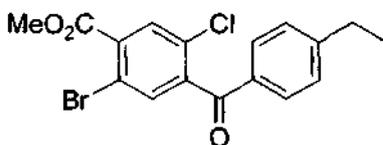
Preparación de ácido 5-bromo-2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico (Compuesto Intermedio D)

30



- 35 Una mezcla de 2-bromo-5-cloro-4-metilbenzoato de metilo (39,53 g, 0,15 mol), 18-Crown-6 (3,95 g), alcohol de terc-butilo (350 ml), y agua (750 ml) se combinó junto con agitación mecánica. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se controló por TLC. Después de calentará reflujo durante una noche, la reacción se enfrió a 55 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua caliente (2 x 100 ml, 50 °C). El filtrado se neutralizó con ácido clorhídrico al 18 % a pH 1 y se almacenó en un refrigerador (0~5 °C) durante 3 h. Se filtró, y a continuación se lavó con agua enfriada con hielo (2 x 50 ml) y éter de petróleo (2 x 50 ml). La torta de filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. Rendimiento: 32,1 g (73 %). **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

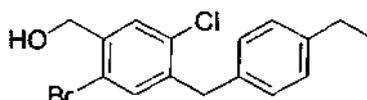
40

Preparación de 2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbenzoi)benzoato de metilo (Compuesto Intermedio E)

45

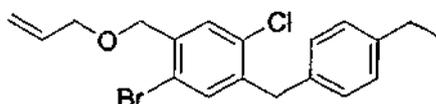
A una solución de ácido 5-bromo-2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico (1,21 g, 4,15 mmol) en diclorometano seco (22,5 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,43 ml, 4,96 mmol) seguido de N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de su agitación durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano seco (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de enfriar a -5 °C, se añadió etilbenceno (0,46 g, 4,35 mmol). A continuación se añadió AlCl₃ (1,72 g, 12,8 mmol) en porciones y la temperatura de reacción se mantuvo entre -5 °C y 0 °C. Después de su agitación a la misma temperatura durante dos horas, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (60 ml), agua (30 ml) y salmuera (60 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,37 g (87 %). **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,70 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,8 Hz, 3H).

Preparación de (2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)fenil)metanol (Compuesto Intermedio F)



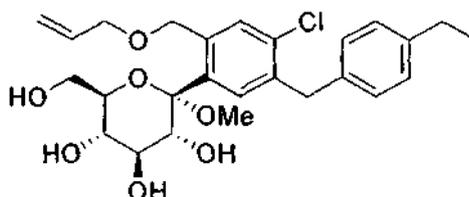
A una solución de 2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbenzoil)benzoato de metilo (7,64 g, 20 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (38 ml) se añadió trietilsilano (5,88 ml, 40 mmol) en una atmósfera de argón. Después de su agitación durante 10 min a temperatura ambiente, se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml). La temperatura de reacción se elevó de 26 °C a temperatura de reflujo. Después de agitar durante 2 h, TLC (PE:EtOAc = 6:1, R_f = 0,7) mostró que la reacción era completa. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó 2X con H₂O, 2X con NaHCO₃, y 2X con salmuera, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 7,2 g (100 %). **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (s, H), 7,07 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,8 Hz, 3H).

Preparación de 1-(aliloximetil)-2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)benzoceno (Compuesto Intermedio G)



A una solución de (2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)fenil)metanol (3,4 g, 10 mmol) en DMF (50 ml) se añadió NaH (0,8 g, 20 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones a -5 °C. Después de su agitación durante 1 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C, se añadieron TBAI (0,37 g, 1 mmol) y una solución de bromuro de alilo (1,45 g, 12 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h antes de inactivar con agua con hielo y se extrajo 3X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con PE:EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (3,22 g, rendimiento de un 84,8 %).

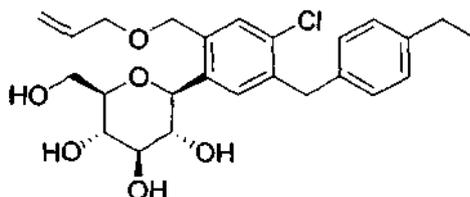
Preparación de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto Intermedio H)



A una solución de 1-(aliloximetil)-2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)benzoceno en THF seco:tolueno (1:2, 2,4 ml) se añadió n-BuLi (0,3 ml, 2,5 M en hexano) gota a gota en una atmósfera de argón. Después de su agitación durante 1 h, una solución enfriada (-70 °C) de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)-tetrahidropiran-2-ona en tolueno seco (1,8 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después de su agitación durante 3 h, la reacción se inactivó mediante la adición de agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas

se lavaron 2x con agua, 2x con salmuera, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó un aceite de color amarillo, que se disolvió en 20 ml de metanol, y se añadió ácido metanosulfónico en 5 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 50 h en atmósfera de argón antes de su inactivación mediante la adición de NaHCO₃ saturado a pH 7,5. La concentración proporcionó un residuo, que se purificó por TLC preparativa para producir 14 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,03 (s, 4H), 5,93-5,87 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 17,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 1,6 Hz, 10,4 Hz, 1H), 4,70 (m, 3H), 4,06-3,89 (m, 4H), 3,82 (dd, J = 2,4 Hz, 12,4 Hz, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,78-2,74 (m, 1H), 1,12 (d, J = 7,2 Hz, 6H); **LC-MS** (m/z) 493 [(M+1)⁺].

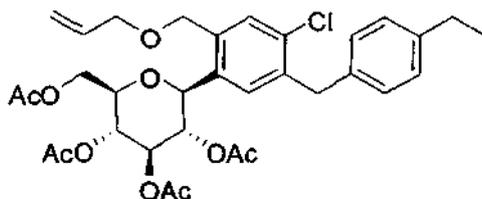
10 **Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto I)**



15 A una solución enfriada (-15 °C) de (3R,4S,5S,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol en CH₂Cl₂:CH₃CN a 1:1 se añadió trietilsilano seguido de la adición de BF₃·Et₂O a una velocidad de modo que la temperatura se mantuvo entre -15 °C y -10 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h antes de su inactivación con NaHCO₃ saturado. Se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó 2x con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó un residuo, que se purificó por TLC preparativa (EtOAc:MeOH = 20:1, R_f = 0,6) para producir 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (s, 4H), 5,92-5,86 (m, 1H), 5,25 (dd, J = 17,2 Hz, 1,6MHz, 1H), 5,09 (dd, J = 10,4 Hz, 1,6 MHz, 1H), 4,68 (m, 3H), 4,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,05-3,86 (m, 4H), 3,83 (dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 6H); **LC-MS** (m/z) 463 [(M+1)⁺].

25 El compuesto I se volvió a purificar mediante las siguientes etapas.

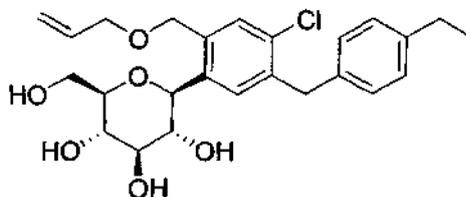
30 **Preparación de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (Compuesto Intermedio J)**



35 A una solución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (1,2 g, 2,6 mmol) en diclorometano seco (18 ml), se añadió piridina (2,1 ml, 26 mmol) seguido de anhídrido acético (2,7 ml, 28,6 mmol). Después de su agitación durante 20 min, se añadió DMAP (31,7 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de argón. La reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua y se extrajo 2x con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 2x con HCl 1 M, 2x con salmuera, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó un residuo, que se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc = 3:1, R_f = 0,6) para producir 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. **LC-MS** (m/z) 631 [(M+1)⁺], 675 [(M+45)⁺].

40

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto I)



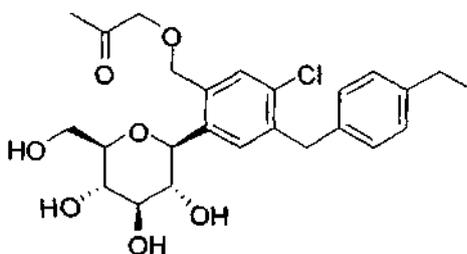
5 A triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo (246 mg, 0,39 mmol) en THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 6 ml) se añadió LiOH·H₂O (16,4 mg, 0,47 mmol). Después de su agitación durante 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 20 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó un residuo, que se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc:MeOH = 8:80:1, R_f = 0,5) para producir 132 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 4H), 5,93-5,87 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 17,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 1,6 Hz, 10,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 463 [(M+1)⁺], 507 [(M+45)].

15

Ejemplo 2

Preparación de 1-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)propan-2-ona (Compuesto K)

20



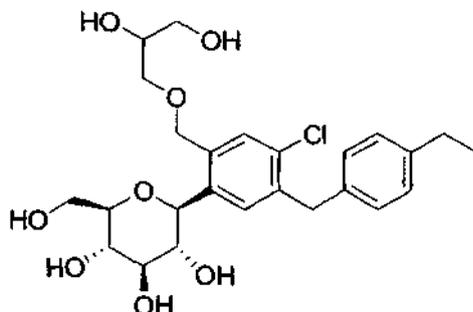
25 A una solución agitada de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-oxopropoxi)metil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo (36,8 g, 0,057 mmol) (preparado a partir del compuesto intermedio J usando una oxidación de Wacker tal como se describe para la preparación del compuesto intermedio T-1 que sigue a continuación) en THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 1,2 ml) se añadió hidróxido de litio (3,71 mg). La reacción se agitó durante una noche a 20 °C. Los compuestos volátiles se retiraron y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó 1x con salmuera, 1x con salmuera que contenía 2 ml de KHSO₄ acuoso al 5 % y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó 16 mg de producto puro en forma de un sólido de color blanco. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,47 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 4,80 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 4H), 2,58 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,8 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 479 [(M+1)⁺], 523 [(M+45)].

35

Ejemplo 3

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-((2,3-dihidroxiopropoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto I)

5

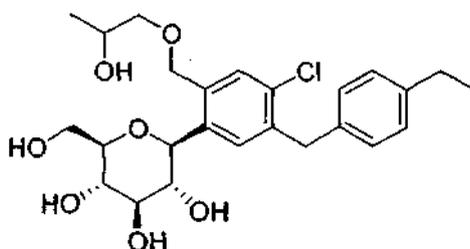


A una solución agitada de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-2-((2,3-dihidroxiopropoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo (50 mg, 0,076 mmol) (preparado a partir del compuesto intermedio J usando una dihidroxilación de Sharpless) en THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 1,2 ml) se añadió hidróxido de litio (3,71 mg). La reacción se agitó durante una noche a 20 °C. Los compuestos volátiles se retiraron y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó 1x con salmuera, 1x con salmuera que contenía 2 ml de KHSO₄ acuoso al 5 % y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó 3,5 mg de producto puro en forma de un sólido de color blanco. **RMN** ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,45 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,66-3,36 (m, 7H), 2,60 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,8 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 497 [(M+1)⁺], 541 [(M+45)⁺].

Ejemplo 4

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-hidroxiopropoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto M)

20



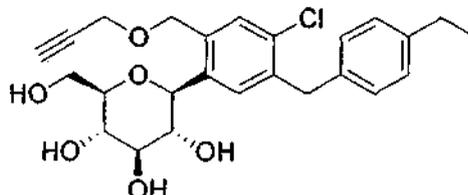
A una solución de 1-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)propan-2-ona (compuesto K) (3,7 mg, 0,0077 mmol) en THF seco (0,5 ml) se añadió NaBH₄ (1,76 mg, 0,0045 mmol) con agitación en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 20 min, se añadió metanol anhidro gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h, a continuación se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para producir 2,5 mg del producto. **RMN** ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,45 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 4,75-4,56 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 9,3 Hz, 3,3 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 6H), 2,60 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,8 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 481 [(M+1)⁺], 525 [(M+45)⁺].

35

Ejemplo 5

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (Compuesto N)

5

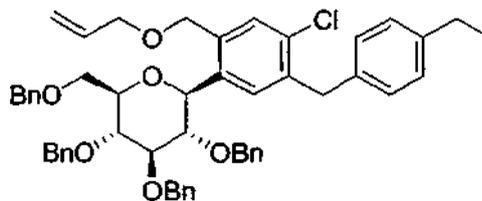


A una solución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-((2,3-dibromopropoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (53,3 mg, 0,086 mmol) (preparado por bromación del compuesto I) en etanol anhidro (1,0 ml) se añadió hidróxido potásico (10,6 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se controló por LC-MS. Después de 6 h, LC-MS mostró que la reacción era completa. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se separó, se lavó 2x con HCl 1 N, 3x con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para producir 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 4H), 4,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 2,94 (s, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 461 [(M+1)⁺], 515 [(M+45)].

20 **Ejemplo 6**

Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto O de acuerdo con en enfoque que se proporciona en la **Figura 10**. El método general es aplicable a otros compuestos de la presente invención.

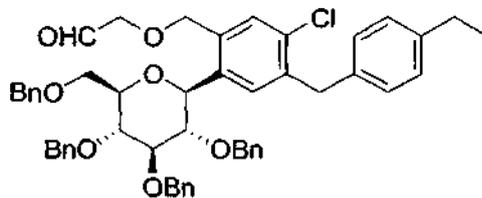
25 **Preparación de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano (Compuesto Intermedio O-1)**



30 n-BuLi (3,7 ml, 9,4 mmol, 2,5 M en hexano) se añadió en una solución de 1-(aliloximetil)-2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)benceno (compuesto intermedio G) (3,22 g, 8,5 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -78 °C en atmósfera de argón, y se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano-2-ona (6,87 g, 2,8 mmol) en THF anhidro (20 ml) a -78 °C se añadió lentamente gota a gota en la mezcla de reacción a -78 °C en atmósfera de argón y la agitación se continuó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), y los extractos combinados se secaron a continuación sobre Na₂SO₄. Los extractos secos se filtraron y se evaporaron a sequedad. Sin purificación adicional, BF₃·Et₂O (1,81 g, 12,8 mmol) y Et₃SiH (1,48 g, 12,8 mmol) se añadieron a la solución del residuo en CH₃CN (30 ml) a -40 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Se vertió agua en el residuo y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución PE:EtOAc = 40:1), y proporcionó (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano (compuesto intermedio O-1) (1,96 g, 2,4 mmol, rendimiento de un 28,2 %).

45

Preparación de 2-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)acetaldehído (Compuesto Intermedio O-2)



- 5 O₃ se burbujeó en la solución de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano (compuesto intermedio **O-1**) (200 mg, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro a -78 °C durante 5 min, y a continuación se burbujeó argón en la solución de reacción durante otros 30 min, se añadió la solución de PPh₃ (191 mg, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante otros 30 min, y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa, que proporcionó 2-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)acetaldehído (compuesto intermedio **O-2**) (152 mg, 0,18 mmol, rendimiento de un 75 %). **RMN** ¹H (CDCl₃, 300 Hz) δ 1,759 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,561 (dd, J = 7,5 Hz, 2H), 3,709 (m, 2H), 3,774 (m, 5H), 3,955 (m, 5H), 4,046
- 10 (dd, J = 18, 15 Hz, 2H), 4,433 (m, 5H), 4,518 (m, 1H), 4,873 (m, 4H), 6,841 (m, 2H), 7,044 (m, 4H), 7,215 (m, 6H), 7,287 (m, 13H), 9,568 (s, 1H).

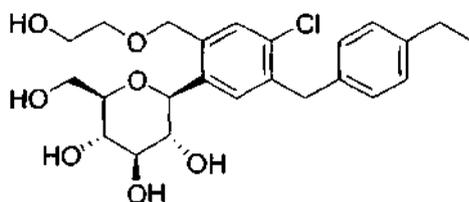
Preparación de 2-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)etanol (Compuesto Intermedio O-3)

20



- 25 NaBH₄ (13 mg, 0,34 mmol) se añadió en una solución de 2-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)acetaldehído (compuesto intermedio **O-2**) (140 mg, 0,17 mmol) en THF (10 ml) y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (2 ml), a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa, que proporcionó 2-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)etanol (compuesto intermedio **O-3**) (135 mg, 0,169 mmol, rendimiento de un 96,2 %).

30 **Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-hidroxietoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto O)**

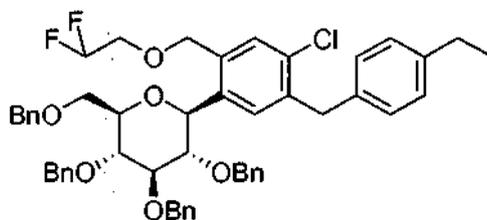


- 35 A una solución de 2-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)etanol (compuesto intermedio **O-3**) (50 mg, 0,06 mmol) en THF:CH₃OH = 2:1 (3 ml) se añadió 1,2-diclorobenceno (17,4 mg, 0,12 mmol) y Pd/C (50 mg, Pd al 10 %/C), y la mezcla se agitó 3 h en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). La reacción se controló por LC-MS para confirmar la finalización, la mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el
- 40 compuesto **O** (20 mg, 0,043 mmol, rendimiento de un 71,5 %). **RMN** ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,180 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,572 (dd, J = 7,5 Hz, 2H), 3,419 (m, 4H), 3,631 (m, 5H), 3,853 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,046 (dd, J = 18, 15 Hz, 2H), 4,469 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,597 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,737 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,074 (s, 4H), 7,447 (s, 1H), 7,458 (s, 1H). **MS ESI** m/z (%) 467 (M+H)⁺, 933 (2M+H)⁺, 511 (M+HCOOH-H)⁺, 977 (2M+HCOOH-H)⁺.

Ejemplo 7

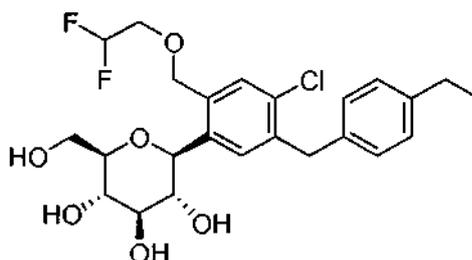
Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto **R** de acuerdo con el enfoque que se proporciona en la **Figura 11**.

5 **Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-2-((2,2-difluoroetoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (Compuesto Intermedio R-1)**



- 10 DAST (29 mg, 18 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)acetaldehído (compuesto intermedio **O-2**) (50 mg, 0,06 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml) a -78 °C en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante una noche mientras que la temperatura se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa, que proporcionó (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-
- 15 tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-2-((2,2-difluoroetoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (compuesto intermedio **R-1**) (51 mg, 0,06 mmol, rendimiento de un 100 %).

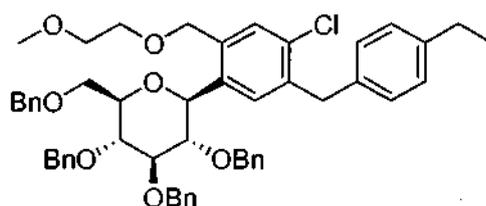
20 **Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-((2,2-difluoroetoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto R)**



- 25 El compuesto **R** se preparó a partir de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-2-((2,2-difluoroetoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (compuesto intermedio **R-1**) usando métodos de desbencilación análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 6* mencionado anteriormente. **MS ESI** m/z (%) 504 (M+NH₄)⁺, 973 (2M+H)⁺, 531 (M+HCOOH-H)⁺, 971 (2M-H)⁻. **RMN** ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,186 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,580 (dd, J = 7,5 Hz, 2H), 3,415 (m, 4H), 3,694 (m, 3H), 3,855 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,056 (dd, J = 18, 15 Hz, 2H), 4,438 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,649 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,864 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,787 (tt, J = 55,2, 3,9 Hz, 1H), 7,068 (s, 4H), 7,416 (s, 1H), 7,460 (s, 1H).

Ejemplo 8

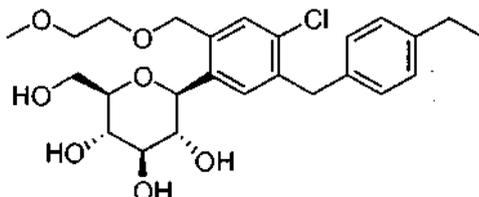
35 **Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-metoxietoxi)metil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (Compuesto Intermedio S-1)**



- 40 NaH (2 mg, 0,087 mmol) se añadió a una solución de 2-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)etanol (compuesto intermedio **O-3**) (60 mg, 0,073 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C, y se agitó durante 1 h, a continuación se añadieron TBAI (2,6 mg, 0,007 mmol)

y CH₃I (1,5 mg, 0,11 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla se lavó con agua (10 ml x 3), a continuación salmuera, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo (compuesto intermedio **S-1**) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 **Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-metoxietoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (Compuesto S)**

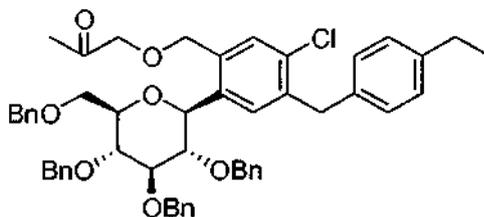


10 El compuesto **S** se preparó a partir del compuesto intermedio **S-1** usando métodos de desbencilación análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 6* mencionado anteriormente. **MS ESI** m/z (%) 481 (M+H)⁺, 498 (M+NH₄)⁺, 961 (2M+1)⁺, 525 (M+HCOOH-H)⁻. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,186 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,577 (dd, J = 7,5 Hz, 2H), 3,404 (m, 7H), 3,601 (m, 5H), 3,844 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,049 (dd, J = 18, 15 Hz, 2H), 4,459 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,537 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,743 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,073 (s, 4H), 7,415 (s, 1H), 7,459 (s, 1H).

Ejemplo 9

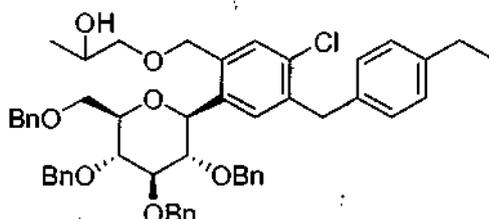
20 Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto **T** de acuerdo con el enfoque que se proporciona en la **Figura 12**.

Preparación de 1-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)benciloxi)propan-2-ona (Compuesto Intermedio T-1)



25 Una mezcla de cloruro de paladio (159 mg, 0,053 mmol) y cloruro de cobre (267 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se añadió (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano (compuesto intermedio **O-1**) (300 mg, 0,36 mmol) a la mezcla y se agitó durante una noche en atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa, que proporcionó 1-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)benciloxi)propan-2-ona (compuesto intermedio **T-1**) (178 mg, 0,33 mmol, rendimiento de un 58,2 %), **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,062 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 1,988 (s, 3H), 2,452 (dd, J = 8,1 Hz, 2H), 3,603 (m, 6H), 3,793 (m, 2H), 3,997 (s, 2H), 4,125 (s, 2H), 4,491 (m, 7H), 4,744 (m, 4H), 6,789 (m, 2H), 7,015 (m, 4H), 7,169 (m, 5H), 7,288 (m, 13H), 7,457 (s, 2H).

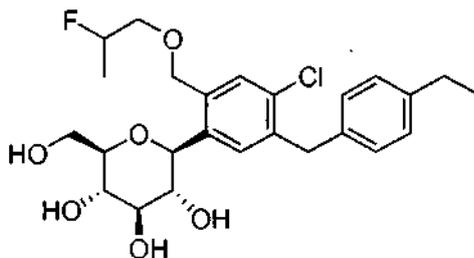
Preparación de 1-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)benciloxi)propan-2-ol (Compuesto Intermedio T-2)



40

NaBH₄ (4,5 mg, 0,12 mmol) se añadió a una solución de 1-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)propan-2-ona (compuesto intermedio **T-1**) (50 mg, 0,06 mmol) en THF (5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado; (2 ml), y la mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por TLC preparativa, que proporcionó 1-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)propan-2-ol (compuesto intermedio **T-2**) (49 mg, 0,058 mmol, rendimiento de un 97,8 %).

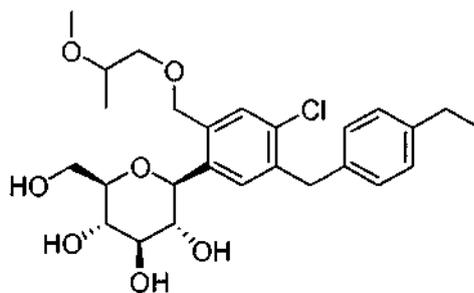
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-fluoropropoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto T)



El compuesto intermedio **T3** se preparó a partir del compuesto intermedio **T2** usando reactivo DAST, y el compuesto **T** se preparó a partir del compuesto intermedio **T3** mediante desbencilación usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 7*. **MS ESI** m/z (%) 482 (M+H)⁺, 500 (M+NH₄)⁺, 527 (M+HCOOH-H)⁻. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,186 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,306 (ddd, J = 23,4, 6,5, 0,6 Hz, 3H), 2,578 (dd, J = 7,5 Hz, 2H), 3,409 (m, 4H), 3,553 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,646 (m, 2H), 3,850 (d, J = 12 Hz, 1H), 1H, 4,050 (dd, J = 18, 15 Hz, 2H), 4,462 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,595 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,799 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,076 (s, 4H), 7,411 (s, 1H), 7,457 (s, 1H).

Ejemplo 10

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-metoxipropoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto U)



El compuesto **U** se preparó a partir del compuesto intermedio **T-2** usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 8* mencionado anteriormente. **MS ESI** m/z (%) 495 (M+H)⁺, 512 (M+NH₄)⁺, 989 (2M+H)⁺, 539 (M+HCOOH-H)⁻. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,145 (dd, J = 6,3, 1,2 Hz, 3H), 1,185 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,578 (dd, J = 7,5 Hz, 2H), 3,440 (m, 11H), 3,856 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,049 (dd, J = 18, 15 Hz, 2H), 4,462 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,561 (dd, J = 12,3, 1,8 Hz, 1H), 4,748 (dd, J = 12,3, 1,8 Hz, 1H), 7,075 (s, 4H), 7,049 (s, 1H), 7,456 (s, 1H).

Ejemplo 11

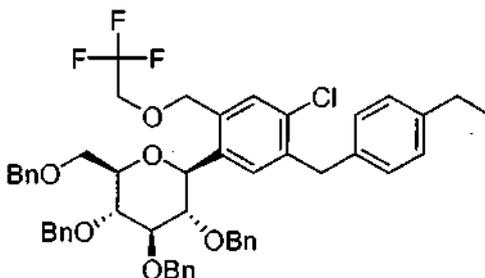
Preparación de (5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)fenil)metanol (Compuesto Intermedio V-1)

5



10 PdCl₂ (23,7 mg, 0,133 mmol, 2,2 equiv.) y NaOAc (76 mg, 0,285 mmol, 4 equiv.) se añadieron a una solución de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano (compuesto intermedio O-1) (50 mg, 0,061 mmol) en HOAc:H₂O (9:1) (1 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por TLC preparativa para obtener 30 mg del compuesto intermedio V-1.

15 Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (Compuesto Intermedio V-2)

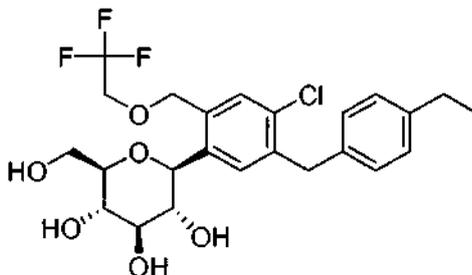


20 A una solución de (5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)fenil)metanol (0,783 g, 1 mmol) (V-1) en tolueno (2 ml) se añadió ADDP (2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min y a continuación se añadió Bu₃P (2 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió CF₃CH₂OH (:1,0 g, 10 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. Después de la retirada de los compuestos volátiles a presión reducida, el residuo se purificó por LC-MS preparativa para obtener

25 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (compuesto intermedio V-2).

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (Compuesto V)

30



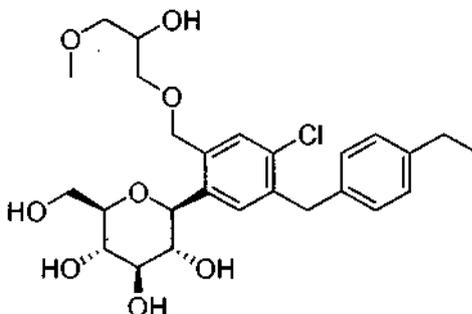
El compuesto V se preparó a partir del compuesto intermedio V-2 usando métodos de desbencilación análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 6* mencionado anteriormente. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,18 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,58 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,36-3,46 (4H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 1,2 Hz), 3,98 (2H, t, J = 8,7 Hz), 4,064 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,42 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,71 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,94, (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,084 (4H, s), 7,47 (1H, s), 7,41 (1H, s).

35

Ejemplo 12

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-hidroxi-3-metoxipropoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto W)

5



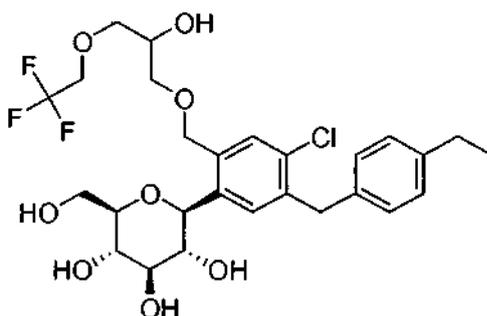
El compuesto **W** se preparó a partir de una mezcla de los compuestos **Q-1** y **Q-2** usando métodos evidentes para los expertos en la materia. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,23 (3H, s), 3,25-3,91 (11H, m), 4,02 (2H, s), 3,40-3,57 (3H, m), 7,60 (4H, m), 7,27 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 4,2 Hz).

10

Ejemplo 13

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AA)

15



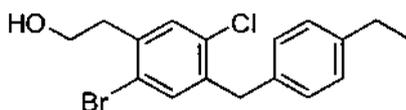
El compuesto **AA** se preparó a partir de una mezcla de los compuestos **Q-1** y **Q-2** usando métodos evidentes para los expertos en la materia. **RMN ¹H** (300 MHz, CD₃OD): δ 1,190 (3H, m, 7,5 Hz), 2,58 (2H, c, J = 7,8 Hz), 3,37-4,13 (14H, m), 4,27 (1H, d, J = 3 Hz), 4,49 (1H, dd, J = 8,4 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 4,8 Hz), 4,75 (1H, dd, J = 6,9 Hz), 7,08-7,11 (4H, m), 7,42 (1H, s), 7,46 (1H, s).

20

Ejemplo 14

25

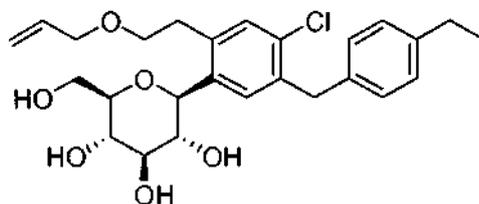
Preparación de 2-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)fenil)etanol (Compuesto Intermedio AC)



Una solución enfriada (0 °C) de olefina (453 mg, 1,35 mmol) en THF (5 ml), se añadió gota a gota 9-BBN (3,24 ml, 1,62 mmol, 0,5 M en THF) durante 30 min. Después de completar la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (2,2 ml). Se añadieron NaOH acuoso (2 M, 5,6 ml) y H₂O₂ al 30 % (1,2 ml) a la mezcla agitada. Después de su agitación durante 3 h, la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando éter de petróleo al 100 % a PE:EtOAc a 5:1 como eluyente) para producir 336 mg del compuesto del título. **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,13 (c, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,63 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

35

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(aliloxi)etil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (Compuesto AD)



5

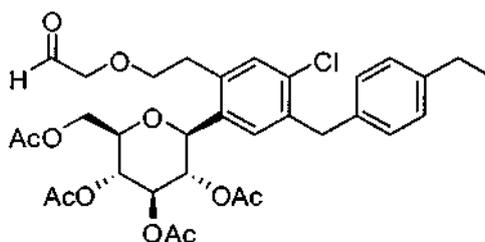
El compuesto **AD** se preparó usando el compuesto intermedio **AC** y métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 1* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 5,97-5,84 (m, 1H), 5,29-5,12 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,03-3,97 (m, 4H), 3,85 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,70-3,62 (m, 3H), 3,48-3,37 (m, 4H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 477 (M+1)⁺, calc. 476.

10

Ejemplo 15

Preparación de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-oxoetoxi)etil)fenil)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (Compuesto Intermedio AE)

15



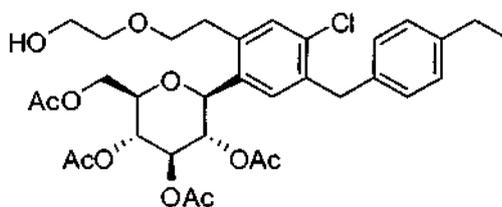
O₃ se burbujeó a través de una solución enfriada (-78 °C) de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(2-(2-(aliloxi)etil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (104 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) hasta que el color cambió a azul. A continuación se burbujeó argón a través de la solución de reacción hasta que la solución se hizo incolora. Me₂S (0,12 ml, 1,6 mmol) se añadió a la solución de reacción, que se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para producir 63 mg del compuesto del título. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 4H), 5,36-5,12 (m, 3H), 4,72 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,26-4,07 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,88-3,64 (m, 3H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,60 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

20

25

Preparación de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-hidroxietoxi)etil)fenil)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (Compuesto Intermedio AF)

30

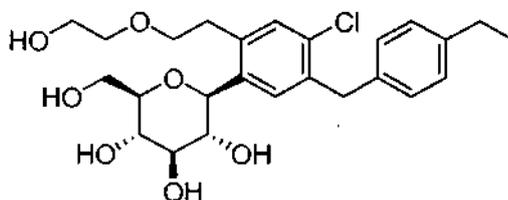


A una solución enfriada (0 °C) de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-oxoetoxi)etil)fenil)tetrahidro-2H-pirán-3,4,5-triilo (25 mg, 0,039 mmol) y NaBH₄ (5,5 mg, 0,145 mmol) en THF (0,8 ml), se añadió MeOH (0,03 ml) gota a gota. Después de su agitación durante 1 h a la misma temperatura, la reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó el producto puro con rendimiento cuantitativo. **MS ESI** (m/z) 649 (M+1)⁺, calc. 648.

35

40

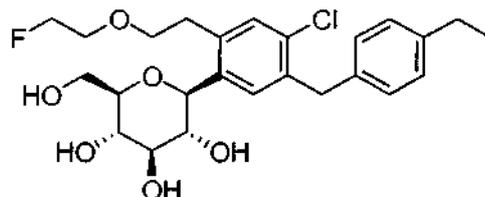
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AG)



5 A una solución de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (31 mg, 0,048 mmol) en THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 0,6 ml) se añadió LiOH·H₂O (2,8 mg, 0,067 mmol). Después de su agitación durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó 1x con salmuera, 1x con salmuera que contenía
10 NaHSO₄ al 1 % y 1X con salmuera antes de secar sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó 22 mg del compuesto del título. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (s, 4H), 4,47 (dd, J = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,71-3,62 (m, 5H), 3,53-3,46 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,58 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 481 (M+1)⁺, calc. 480.

15 **Ejemplo 16**

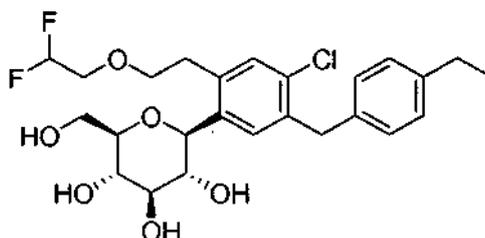
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-fluoro)etoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AH)



20 A una solución enfriada (-78 °C) de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (28,7 mg, 0,044 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió DAST (0,04 ml, 0,3 mmol) gota a gota. Después de su agitación durante 2,5 h a la misma temperatura, la reacción se inactivó
25 mediante la adición de Na₂CO₃ saturado. La mezcla se extrajo 3x con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se lavaron 1 x con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto en bruto en THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 0,8 ml), se añadió LiOH·H₂O (3,7 mg, 0,088 mmol). Después de su agitación durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó 1x con salmuera, 1x con salmuera que contenía NaHSO₄ al 1 % y 1x con salmuera antes de secar sobre Na₂SO₄. La concentración
30 proporcionó el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para producir 5,7 mg del compuesto del título. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,05 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,75-3,61 (m, 5H), 3,48-3,36 (m, 4H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,57 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 483 (M+1)⁺, calc. 482.

35 **Ejemplo 17**

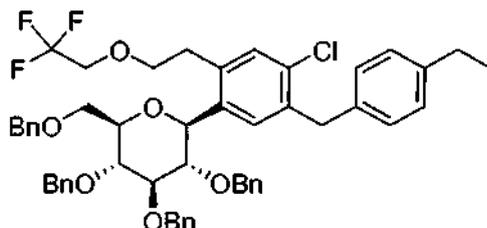
40 Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-(2-(2,2-difluoro)etoxi)etil)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AI)



El compuesto **AI** se preparó a partir del compuesto intermedio **AE** usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 16* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 6,10-5,70 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,05 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,80-3,59 (m, 5H), 3,48-3,36 (m, 4H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 501 (M+1)⁺, calc. 500.

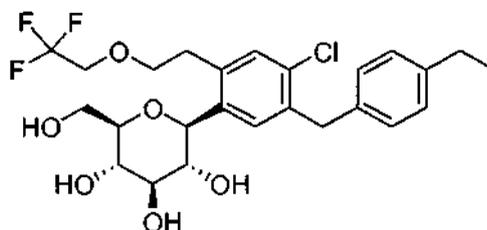
Ejemplo 18

Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (Compuesto Intermedio AJ)



La solución de metanosulfonato de 5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)fenilo (58 mg, 0,066 mmol) en 0,8 ml de CF₃CH₂ONa 1,5 M en CF₃CH₂OH se agitó a 60 °C en una atmósfera de argón. Después de su agitación durante aproximadamente 9 h, se añadió una cantidad adicional de 0,6 ml de 1,5 M de CF₃CH₂ONa en CF₃CH₂OH y la mezcla se agitó durante otras 15 h a 60 °C. Después de la retirada de los compuestos volátiles con un rotavapor al vacío, el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para producir 30 mg del compuesto del título. **MS ESI** (m/z) 896 (M+NH₄)⁺, calc. 878.

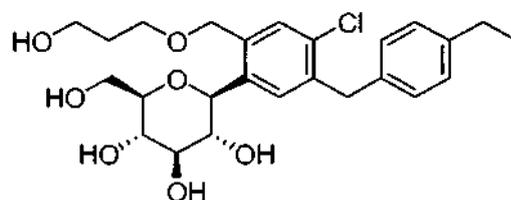
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (Compuesto AK)



Una mezcla de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (30 mg, 0,034 mmol) y Pd al 10 %/C (30 mg) en 6 ml de MeOH:THF (1:1) se agitó en atmósfera de H₂ (101 kPa) durante 2 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por HPLC para producir 9 mg del compuesto del título. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 4H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,06 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,95-3,79 (m, 5H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 519 (M+1)⁺, calc. 518.

Ejemplo 19

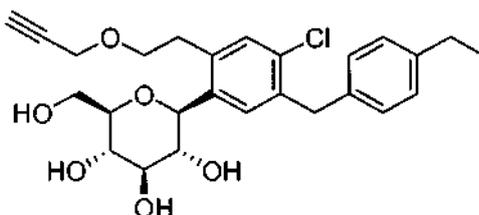
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((3-hidroxipropoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (Compuesto AL)



El compuesto **AL** se preparó a partir del compuesto **I** usando métodos análogos a los que se han descrito anteriormente tal como será evidente para los expertos en la materia. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 4,73 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,68-3,60 (m, 4H), 3,44-3,29 (m, 5H), 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 481 (M+1)⁺, calc. 480.

Ejemplo 20

10 Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(prop-2-iniloxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AM)

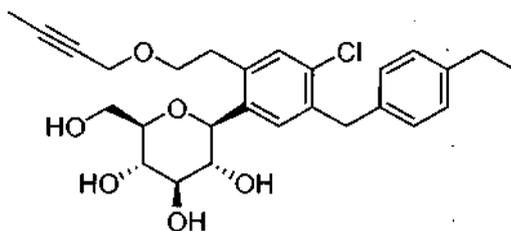


15 El compuesto **AM** se preparó a partir del compuesto **AD** usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 5* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (s, 4H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,15 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 12,3, 1,5 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,83 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,57 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 475 (M+1)⁺, calc. 474.

20

Ejemplo 21

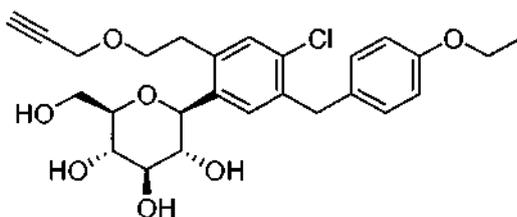
25 Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(but-2-iniloxi)etil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AN)



30 El compuesto **AN** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 14* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,39 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,10 (c, J = 2,4 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,74-3,62 (m, 3H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,58 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,82 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 489 (M+1)⁺, calc. 488.

Ejemplo 22

35 Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-(2-(prop-2-iniloxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AO)

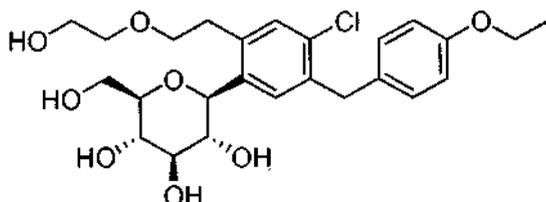


40 El compuesto **AO** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 5* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,37 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,15 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,01-3,94 (m, 4H), 3,85 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H),

3,68-3,62 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,83 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 491 (M+1)⁺, calc, 490,

Ejemplo 23

5 **Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AP)**

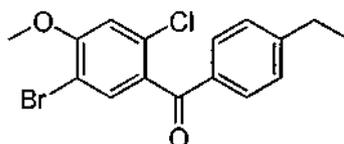


10 El compuesto **AP** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en los *Ejemplos 14 y 15* mencionados anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 4H), 3,85 (dd, J = 12,3, 1,5 Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 5H), 3,54-3,46 (m, 4H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 497 (M+1)⁺, calc, 496,

Ejemplo 24

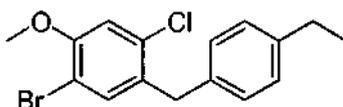
20 Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto **AW** de acuerdo con el enfoque que se proporciona en la **Figura 13**. el método general es aplicable a otros compuestos de la presente invención.

Preparación de (5-bromo-2-cloro-4-metoxifenil)(4-etilfenil)metanona (Compuesto Intermedio AR)



25 A una solución de ácido 4-etil benzoico (**AQ**) (0,50 g, 3,33 mmol) en diclorometano seco (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,32 ml, 3,68 mmol) seguido de N,N-dimetilformamida (0,1 ml). Después de su agitación durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano seco (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de enfriar a -5 °C, se añadió 1-bromo-4-cloro-2-metoxibenceno (0,6 g, 2,78 mmol). A continuación, se añadió AlCl₃ (0,43 g, 3,33 mmol) en porciones y la temperatura de reacción se mantuvo entre -5 °C y 0 °C. Después de su agitación a temperatura ambiente durante cuatro horas, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano (80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó **AR** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,5 g (52,3 %). **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

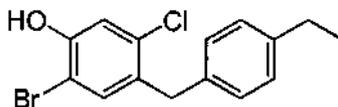
Preparación de 1-bromo-4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-metoxibenceno (Compuesto Intermedio AS)



40 A una solución de (5-bromo-2-cloro-4-metoxifenil)(4-etilfenil)metanona (**AR**) (7,08 g, 20 mmol) en 2,2,2-trifluoroacético ácido (50 ml) se añadió trietilsilano (4,65 g, 40 mmol) en una atmósfera de argón. Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, trifluorometano-sulfónico ácido (0,1 ml) se añadió. La temperatura de reacción se elevó a reflujo. Después de agitar durante 2 h, TLC mostró que la reacción era completa. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O, NaHCO₃ y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar **AS** en forma de un aceite de color amarillo (6,18 g, rendimiento de un 91 %). **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,33 (s, 1H), 7,13 (m, 4H), 6,92 (s, 1H),

3,99 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,52 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Preparación de 2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)fenol (Compuesto Intermedio AT)

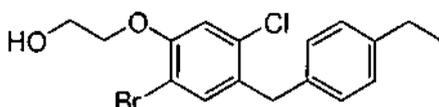


5

A una solución de 1-bromo-4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-metoxibenceno (**AS**) (5,1 g, 15 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml), la solución de BBr₃ en CH₂Cl₂ (1 M, 20 ml) se añadió gota a gota a -5 °C. Después de añadir BBr₃, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, tras lo cual TLC mostró que la reacción era completa. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄ anhidro, la porción orgánica se filtró y se concentró para dar **AT** en forma de un aceite (4,49 g, rendimiento de un 92 %). **RMN** ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,22 (s, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,54 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

10

15 Preparación de 2-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)fenoxi)etanol (Compuesto Intermedio AU)

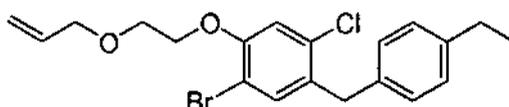


20

A una solución de 2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)fenol (**AT**) (3,26 g, 10 mmol) en DMF anhidra (15 ml), se añadió NaH (0,72 g, 30 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y a continuación se añadió 2-bromoetanol (3,75 g, 30 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche. TLC mostró que la reacción era completa. La reacción se inactivó con el NH₄Cl saturado, la mezcla se extrajo con EtOAc, y a continuación se lavó con agua y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄ anhidro, la porción orgánica se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **AU** en forma de un aceite (3,00 g, rendimiento de un 81 %). **RMN** ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,32 (s, 1H), 7,13 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,57~3,99 (m, 4H), 2,64 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

25

Preparación de 1-(2-(aliloxi)etoxi)-2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)benceno (Compuesto Intermedio AV)

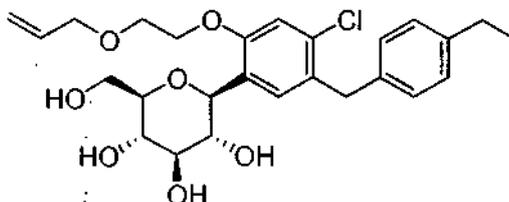


30

A una solución de 2-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)fenoxi)etanol (**AU**) (1,85 g, 5 mmol) en DMF anhidra (10 ml), se añadió NaH (0,36 g 15 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se añadió bromuro de alilo (1,82 g, 15 mmol) gota a gota, y la mezcla se calentó a 45 °C durante una noche. La reacción se inactivó con el NH₄Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc, y a continuación se lavó con agua y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄ anhidro, la porción orgánica se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar **AV** en forma de un aceite (1,74 g, rendimiento de un 85 %). **RMN** ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,31 (s, 1H), 7,13 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,26 (m, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,64 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

40

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(aliloxi)etoxi)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AW)

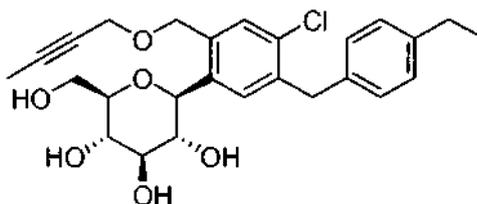


45

A una solución de 1-(2-(aliloxi)etoxi)-2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)benzoceno (**AV**) (1,74 g, 4,25 mmol) en THF anhidro (10 ml) a -78 °C, se añadió gota a gota n-BuLi (2,9 M, 1,76 ml) y la agitación se continuó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se transfirió a una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)-tetrahidropiran-2-ona (2,18 g, 4,68 mmol) en THF anhidro (10 ml) a -78 °C, y la agitación se continuó a -78 °C durante 2 horas hasta que el material de partida se consumió. Después de inactivar con ácido metanosulfónico (1 g en 10 ml de MeOH), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió H₂O (20 ml), y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, y a continuación se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar un producto bruto (0,8 g, R_f = 0,1-0,2, EtOAc:PE = 2:1). El producto en bruto se disolvió en CH₃CN anhidro (10 ml), se añadió Et₃SiH (1 ml), la mezcla se enfrió a -5 °C, y se añadió BF₃·Et₂O (0,6 ml) gota a gota. La reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante una noche. Después de que la reacción se completará, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El residuo se secó a continuación con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido, que se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para dar un producto final **AW** en forma de un polvo de color blanco. **RMN** ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34 (s, 1H), 7,07 (s, 4H), 7,04 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,28~5,35 (m, 1H), 5,17~5,22 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,03~4,15 (m, 4H), 3,97 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,79~3,87 (m, 2H), 3,62~3,72 (m, 1H), 3,45~3,51 (m, 2H), 3,35~3,44 (m, 2H), 3,29~3,31 (m, 4H), 2,56 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

20 Ejemplo 25

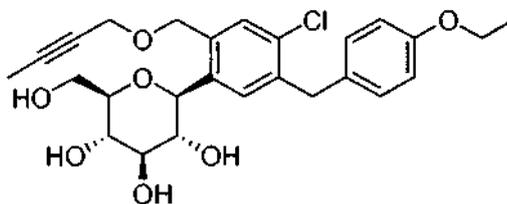
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-2-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AX)



El compuesto **AX** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 1* mencionado anteriormente. **RMN** ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 4H), 4,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 475 [(M+1)⁺], 492 [(M+18)⁺], 519 [(M+45)⁺].

35 Ejemplo 26

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-2-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AY)

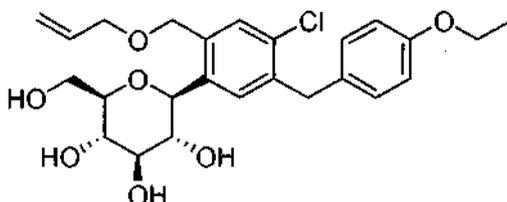


El compuesto **AY** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 1* mencionado anteriormente. **RMN** ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,15-4,16 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 14,8 Hz, 20,8 Hz, 2H), 3,96 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,64-4,69 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 4H), 1,87 (t, J = 2,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 491 [(M+1)⁺], 535 [(M+45)⁺].

Ejemplo 27

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto AZ)

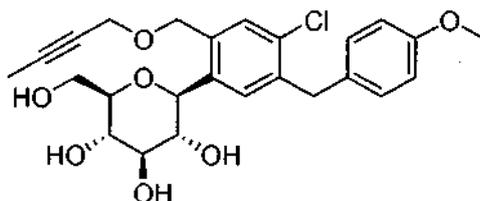
5



El compuesto **AZ** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 1* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 4H), 5,93-5,87 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,96 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 1,2,4 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 479 [(M+1)⁺], 523 [(M+45)⁻].

15 **Ejemplo 28**

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-2-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-metoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BA)



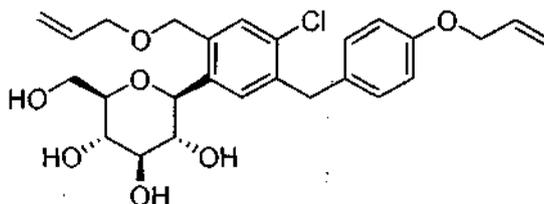
20

El compuesto **BA** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 1* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,15-4,16 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 14,8, 20,8 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64-4,69 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 4H), 1,87 (t, J = 2,0 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 477 [(M+1)⁺], 521 [(M+45)].

25

Ejemplo 29

30 Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(5-(4-(aliloxi)bencil)-2-(aliloximetil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BB)



35

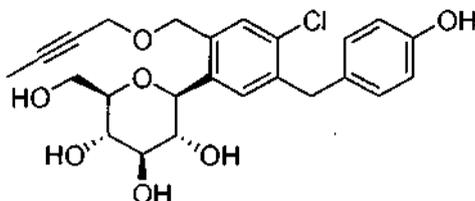
El compuesto **BB** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 1* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 4H), 5,93-5,87 (m, 2H), 5,24 (m, 4H), 4,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,60 (d; J = 14,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H); **LC-MS** (m/z) 491 [(M+1)⁺], 535 [(M+45)].

40

Ejemplo 30

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-2-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BC)

5



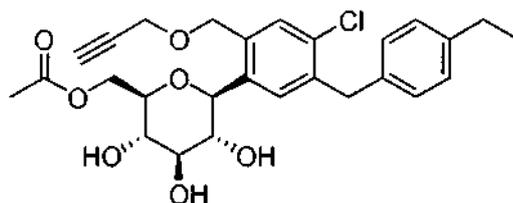
El compuesto **BC** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 1* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,15-4,16 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 14,8 Hz, 20,8 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,64-4,69 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 4H), 1,87 (t, J = 2,0 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 463 [(M+1)⁺], 507 [(M+45)].

10

Ejemplo 31

Preparación de acetato de ((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (Compuesto BD)

15



20

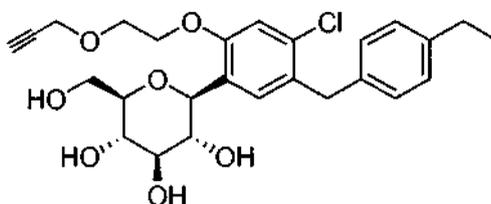
El compuesto **BD** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito anteriormente tal como será evidente para los expertos en la materia, **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 4H), 4,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 2,94 (s, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,2,1 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 503 [(M+1)⁺], 547 [(M+45)].

25

Ejemplo 32

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((prop-2-iniloxi)etoxi)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BE)

30



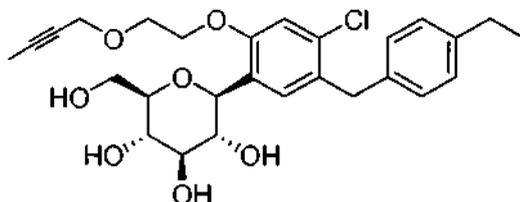
El compuesto **BE** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 24* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 4H), 7,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,39-3,54 (m, 4H), 3,33 (m, 3H), 2,61 (dd, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 491 [(M+1)⁺], 535 [(M+45)].

35

Ejemplo 33

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(but-2-iniloxi)etoxi)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BF)

5

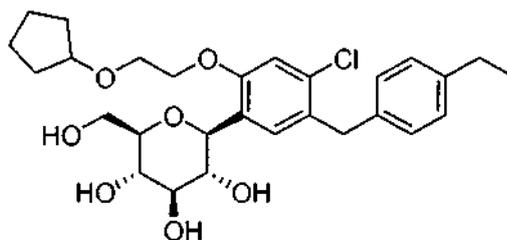


El compuesto **BF** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 24* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,35 (s, 1H), 7,10 (s, 4H), 7,04 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,84~3,89 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,48~3,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,59 (dd, J = 7,6 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 505 [(M+1)⁺], 522 [(M+18)⁺], 549 [(M+45)].

10

Ejemplo 34

15 Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-(2-(ciclopentiloxi)etoxi)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BG)



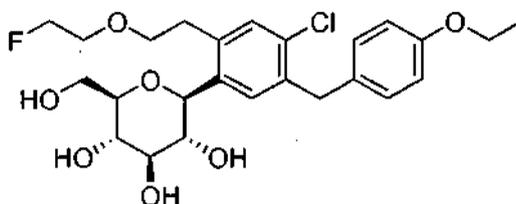
20 El compuesto **BG** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 24* mencionado anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,35 (s, 1H), 7,09 (s, 4H), 7,06 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,01 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,84~3,87 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,65~3,69 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72~1,81 (m, 6H), 1,57~1,59 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 521 [(M+1)⁺], 565 [(M+45)].

25

Ejemplo 35

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-(2-(2-fluoroetoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BH)

30

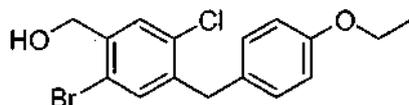


El compuesto **BH** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en los *Ejemplos 7 y 14* mencionados anteriormente. **RMN ¹H** (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,98 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 5H), 3,47 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H); **MS ESI⁺** (m/z) 499 (M+1)⁺, 516 (M+18)⁺; **ESI⁻** (m/z) 543 (M+45).

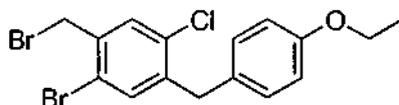
35

Ejemplo 36

40 Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto **BO** de acuerdo con el enfoque que se proporciona en la **Figura 14**. El método general es aplicable a otros compuestos de la presente invención.

Preparación de (2-bromo-5-cloro-4-(4-etoxibencil)fenil)metanol (Compuesto Intermedio BI)

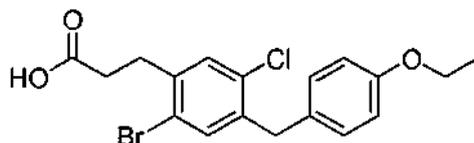
- 5 El compuesto intermedio **BI** se preparó usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 1* mencionado anteriormente sustituyendo etoxibenceno por etilbenzeno en la preparación del compuesto intermedio **F**.

Preparación de 1-bromo-2-(bromometil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)benzeno (Compuesto Intermedio BJ)

10

A una solución agitada a 0 °C el compuesto intermedio **BI** (3,12 g, 8,776 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió PBr₃ (0,91 ml, 9,654 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 4,5 h. Se añadió una cantidad adicional de 0,2 ml de PBr₃ se añadió y la solución se agitó continuamente durante 4 h a 100 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. Después de la retirada de los compuestos volátiles, el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc:PE = 1:30) para obtener 2,8 g del compuesto intermedio **BJ**.

15

Preparación de ácido 3-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etoxibencil)fenil)propanoico (Compuesto Intermedio BK)

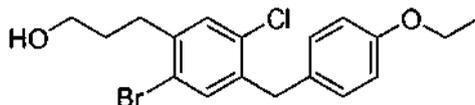
20

Una solución de NaOEt (recién preparada a partir de 0,84 g Na y 10 ml de etanol) se añadió a malonato de dietilo (5,53 ml, 0,036 mol) en 10 ml de etanol. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la solución resultante se añadió a una suspensión de 1-bromo-2-(bromometil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)benzeno (**BJ**) (2,8 g, 0,0067 mol) en 10 ml de etanol y se calentó a 80 °C durante una noche. El etanol se retiró por destilación. La solución restante se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua, y se acidificó a pH 2 con HCl concentrado. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y el residuo se recogió en 40 ml de etanol y 50 ml de solución acuosa de NaOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, y a continuación el etanol se retiró por destilación. La solución se enfrió a 0 °C, se acidificó con 50 ml de HCl concentrado y a continuación se calentó a reflujo durante una noche. La solución se basificó a pH 12 y se extrajo con acetato de etilo. La solución acuosa se acidificó a pH 2 y el precipitado se recogió. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1,07 g del compuesto intermedio **BK**.

25

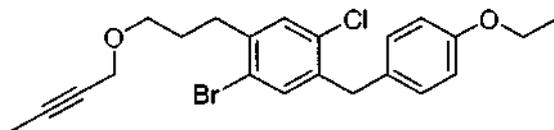
30

35

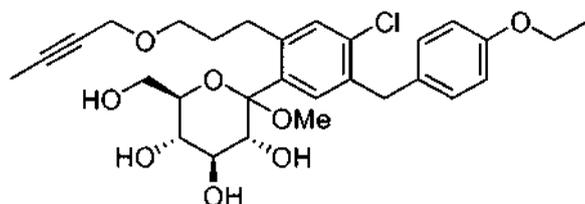
Preparación de 3-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etoxibencil)fenil)propan-1-ol (Compuesto Intermedio BL)

- 40 A una solución agitada a 0 °C de ácido 3-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etoxibencil)fenil) propanoico (**BK**) (0,5 g, 1,26 mmol) en 8 ml de THF se añadió BH₃ en Me₂S (2 M, 3,15 ml, 6,29 mmol). Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución de reacción se inactivó lentamente con adición de agua gota a gota hasta que no evolucionó más gas. La mezcla de reacción se recogió en 20 ml de acetato de etilo, se lavó con Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 0,268 g del compuesto intermedio en bruto **BL**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

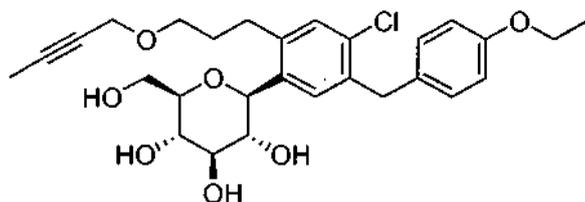
45

Preparación de 1-bromo-2-(3-(but-2-iniloxi)propil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)bencono (Compuesto Intermedio BM)

5 A una solución agitada de 3-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etoxibencil)fenil)propan-1-ol (**BL**) (0,268 g, 0,70 mmol) en 5 ml de THF se añadió NaH (0,034 g, 0,84 mmol, 60 %) y se agitó durante 40 min. Se añadió 1-bromo-2-butino (0,094 ml, 1,05 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc:PE = 1:10) para obtener 0,2 g del compuesto intermedio **BM**.

Preparación de (3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-(but-2-iniloxi)propil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto Intermedio BN)

15 A una solución agitada de -78 °C de 1-bromo-2-(3-(but-2-iniloxi)propil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)bencono (**BM**) (0,2 g, 0,459 mmol) en 3 ml de THF seco:tolueno a 1:2 en atmósfera de Ar se añadieron gota a gota 0,22 ml de n-BuLi 2,5 M en hexano (enfriado previamente a -78 °C) para asegurar que la temperatura permanecía por debajo de -70 °C. Después de agitar durante 40 min, la solución se transfirió con cánula a una solución agitada a -78 °C de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)-tetrahidropiran-2-ona (0,279 g, 0,597 mmol) en 2,5 ml de tolueno a una velocidad que mantenía la reacción por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a -78 °C antes de la adición de MeSO₃H (0,093 g, 0,964 mmol) en 2,5 ml de metanol por debajo de -75 °C. Después de que se completara la adición, la solución de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de inactivar con solución acuosa saturada de NaHCO₃, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentración, el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc:PE = 1:5) para obtener 0,11 g del compuesto intermedio **BN**.

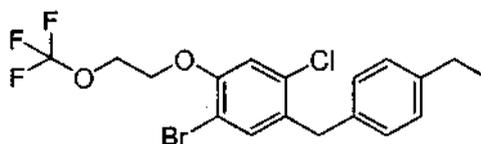
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(but-2-iniloxi)propil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BO)

35 A una solución a -20 °C del compuesto intermedio **BN** (0,11 g) en 3 ml de CH₃CN anhidro:CH₂Cl₂ a 1:1 se añadió Et₃SiH (0,13 ml, 0,802 mmol). A continuación se añadió BF₃·Et₂O (0,076 ml, 0,601 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 3,5 h a -15 °C, y a continuación la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró, y se purificó por LC-MS preparativa para obtener el compuesto **BO** (0,045 g). **RMN** ¹H (CD₃OD): δ 7,38 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,11~7,08 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,81~6,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,10 (c, J = 4,8, 2 Hz, 2H), 4,01~3,96 (m, 4H), 3,87~3,84 (m, 1H), 3,68~3,64 (m, 1H), 3,52~3,48 (m, 4H), 3,41~3,39 (m, 2H), 2,89~2,84 (dt, 1H), 2,74~2,69 (dt, 1H), 1,90~1,82 (m, 5H), 1,37~1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z): 519 (M+H)⁺.

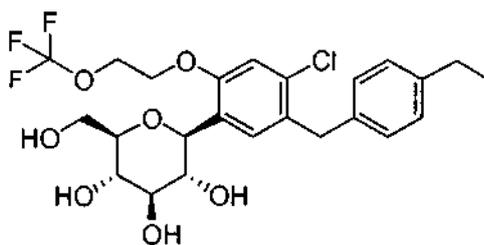
45

Ejemplo 37

En los *Ejemplos 37 y 38*, las estructuras de los compuestos sintetizados se confirmaron usando los siguientes procedimientos: los datos de RMN ¹H se adquirieron en un espectrómetro Mercury 300 de Varian a 300 MHz, con desplazamientos químicos referenciados TMS a interno. El análisis de espectrometría de masas con ionización por electronebulización y cromatografía líquida (LC-ESI-MS) se realizó sobre instrumentación que consiste en bombas para HPLC de la serie LC-10AD vp de Shimadzu y detector de UV de longitud de onda dual, un automuestreador Gilson 215, un detector de dispersión de luz evaporativa Sedex 75c (ELS), y un espectrómetro de masas PE/Sciex API 150EX. El detector de ELS se estableció a una temperatura de 40 °C, un ajuste de ganancia de 7, y una presión de N₂ de 334 kPa. La fuente de Pulverización de Iones Turbo se usó en el API 150 con una tensión de nebulización iónica de 5 kV, una temperatura de 300 °C, y tensiones de orificio y anillo de 5 V y de 175 V respectivamente. Los iones positivos exploraron en Q1 de 160 a 650 m/z. Se realizaron inyecciones de 5,0 µl para cada muestra, en una columna Gemini C18 de 5 µm de Phenomenex. Las fases móviles consistían en ácido fórmico al 0,05 % tanto en agua de uso para HPLC (A) como en acetonitrilo de uso para HPLC (B) usando los siguientes gradientes con un caudal de 2 ml/min: 0,00 min, A al 95 %, B al 5 %; 4,00 min, A al 0 %, B al 100 %; 5,80 min, A al 0 %, B al 100 %; 6,00 min, A al 95 %, B al 5 %; 7,00 min, A al 95 %, B al 5 %.

Preparación de 1-bromo-4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(trifluorometoxi)-etoxi)benceno (Compuesto Intermedio BP)

A una solución de 2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)fenol (**AT**) (0,12 g, 0,38 mmol) en CH₃CN anhidro (4 ml), se añadió *tert*-butóxido potásico [solución 1,0 M en *tert*-butanol] (380 µl, 0,38 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)etil (0,10 g, 0,38 mmol) [preparado tal como se describe en el *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *66*, 1061-1063]. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, tras lo cual se añadió NH₄Cl saturado y la mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto intermedio **BP** (0,06 g, 36 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,31 (s, 1H), 7,10 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,61 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

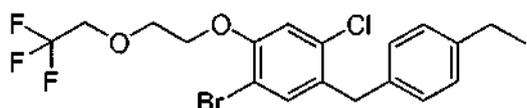
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(trifluorometoxi)etoxi)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BQ)

A una solución de 1-bromo-4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(trifluorometoxi)-etoxi)benceno (**BP**) (60 mg, 0,14 mmol) y (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)-tetrahidropiran-2-ona (0,19 g, 0,41 mmol) en THF anhidro (2 ml), se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 0,11 ml) en una forma gota a gota a -78 °C durante 15 min. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió ácido metanosulfónico (20 µl en 0,5 ml de MeOH) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con MeOH al 5 % en CH₂Cl₂ para recoger el producto en bruto. A una solución del producto en bruto (10 mg, 0,018 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) a 0 °C se añadió Et₃SiH (6,3 mg, 0,05 mmol) y BF₃·Et₂O (3,7 mg, 0,05 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante 1 h a 0 °C, ésta se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **BQ**. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,21 (s, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,74-3,49 (m, 6H), 2,61 (m, 3H), 1,20 (m, 3H).

Ejemplo 38

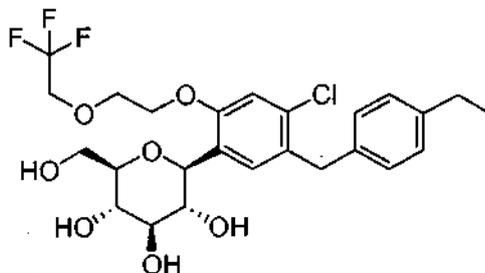
Preparación de 1-bromo-4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)benceno (Compuesto Intermedio BR)

5



A una solución de 2-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)fenoxi)etanol (**AU**) (0,53 g, 1,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (4 ml), se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (0,43 g, 4,3 mmol) y resina de trifenilfosfina y poliestireno (0,57 g, 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, tras lo cual se calentó durante 2 h a 45 °C. La mezcla se adsorbió sobre Celite y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos para dar el compuesto intermedio **BR**. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,36 (s, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 4,17-4,01 (m, 8H), 2,67 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

15 Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto BS)

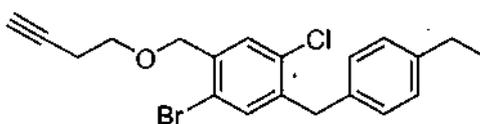


20 A una solución de 1-bromo-4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)benceno (**BR**) (96 mg, 0,21 mmol) y (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)-tetrahidropiran-2-ona (0,20 g, 0,43 mmol) en THF anhidro (3 ml), se añadió n-BuLi (1,6 M, 0,40 ml) de una forma gota a gota a -78 °C durante 15 min. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Después de inactivar con ácido metanosulfónico (61 μl en 1,0 ml de MeOH), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de sílice y se purificó por TLC preparativa eluyendo con MeOH al 7 % en CH_2Cl_2 para recoger el producto en bruto. A una solución del producto en bruto en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 1:1 (4 ml) se añadió Et_3SiH (200 μl), seguido de enfriamiento a -40 °C. A la mezcla enfriada se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (40 μl), y se dejó calentar a 0 °C durante 2 h. A continuación se añadió trietilamina (100 μl), la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto **BS**. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,32 (s, 1H), 7,04 (m, 5H), 4,59 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,16-3,96 (m, 8 H), 3,66-3,30 (m, 7 H), 2,57 (c, $J = 7,5$, 2H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); **MS ESI** m/z 532,8 (M-1).

Ejemplo 39

35 Este ejemplo ilustra la preparación del compuesto **BX** de acuerdo con el enfoque que se proporciona en la **Figura 15**. El método general es aplicable a otros compuestos de la presente invención.

Preparación de 1-bromo-2-((but-3-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)benceno (Compuesto Intermedio BT)



40

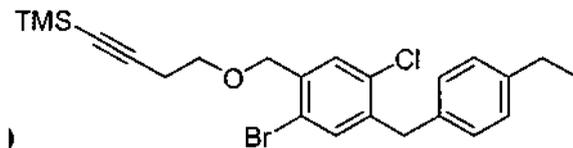
A una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)benceno (200 mg, 0,497 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió NaOH (60 mg, 1,5 mmol), but-3-in-1-ol (53 mg, 1,17 mmol) y TBAI (8,5 mg, 0,023 mmol) sucesivamente. Después de agitar durante una noche a 70 °C, la solución se diluyó con agua. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con una solución saturada de NH_4Cl , seguido de secado sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa para proporcionar 96 mg del compuesto del

45

título.

Preparación de (4-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)enciloxi)but-1-inil)trimetilsilano (Compuesto Intermedio BU)

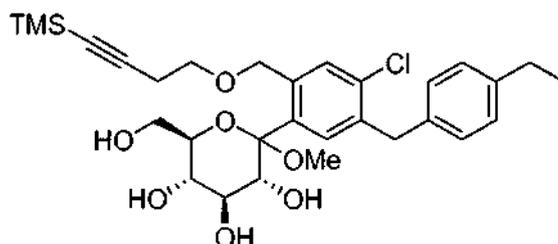
5



A una solución enfriada (-78 °C) de 1-bromo-2-((but-3-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)benzeno (**BT**) (96 mg, 0,245 mmol) se añadió LDA (2 M en THF, 0,18 ml, 0,36 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió TMS-Cl (50 μ l, 0,393 mmol). Después de agitar durante otras 2,5 h, se añadió TMS-Cl adicional (30 μ l, 0,236 mmol). La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 70 min y a continuación se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 1,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa para proporcionar 72 mg del producto del título.

15

Preparación de (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((4-(trimetilsilil)but-3-iniloxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto Intermedio BV)

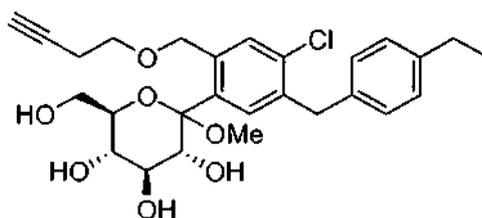


20

(4-(2-bromo-5-cloro-4-(4-etilbencil)enciloxi)but-1-inil)trimetilsilano (**BU**) (72 mg) se condensó con (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)-tetrahidropiran-2-ona usando métodos análogos a los usados para la preparación del compuesto intermedio **H** que se ha descrito en el *Ejemplo 1* mencionado anteriormente. A partir de este procedimiento, se obtuvieron 94 mg del producto del título en bruto. **LC-MS** (m/z): 621 [M+HCO₂].

25

Preparación de (3R,4S,5S,6R)-2-(2-((but-3-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto Intermedio BW)

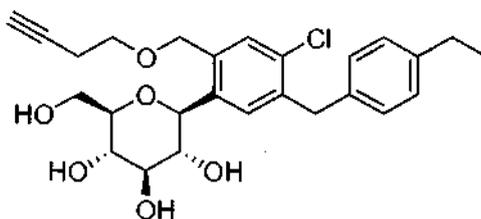


30

A una solución del producto en bruto a partir de la etapa anterior (**BV**) en MeOH (1 ml) se añadió K₂CO₃ (33 mg, 0,239 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y a continuación se retiraron los compuestos volátiles. El residuo resultante se recogió con agua, la solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con salmuera, seguido de secado sobre Na₂SO₄. La solución se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 12 mg del producto del título. **LC-MS** (m/z): 549 [M+HCO₂].

35

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-3-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (Compuesto BX)

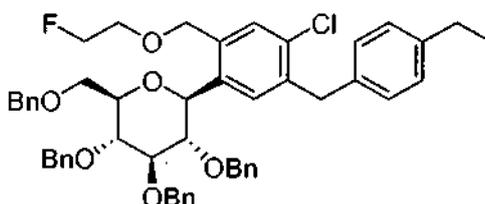


5 A una solución enfriada (-30 °C) de (3R,4S,5S,6R)-2-(2-((but-3-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (**BW**) (12 mg, 0,0238 mmol) en 0,5 ml de CH₂Cl₂:CH₃CN a 1:1 se añadió Et₃SiH (16 µl, 0,1 mmol) seguido de la adición de BF₃·OEt₂ (10 µl, 0,0789 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 4 h, la reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con salmuera, seguido de secado sobre Na₂SO₄. La solución se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3,5 mg del producto del título.

10 **RMN** ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 4H), 4,80 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,70-3,64 (m, 3H), 3,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,46-3,40 (m, 3H), 2,60 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,30 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z): 475 [M+H]⁺, 519 [M+HCO₂].

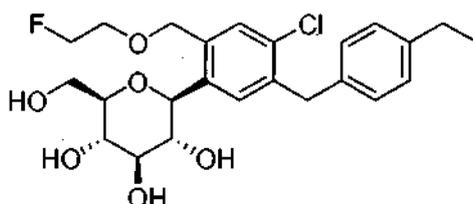
Ejemplo 40

20 Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (Compuesto Intermedio BY)



25 A una solución de 2-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,SR,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)benciloxi)etanol (compuesto intermedio **O-3**) (60 mg, 0,07 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ a -78 °C, se añadió gota a gota DAST (17 mg, 0,011 mmol). La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (2 ml), la solución se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó por TLC preparativa para obtener (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (compuesto intermedio **BY**) (30 mg, 0,07 mmol, rendimiento de un 49,9 %).

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (Compuesto BZ)



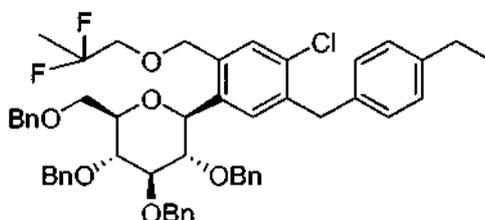
35 El compuesto **BZ** se preparó a partir del compuesto intermedio **BY** por desbencilación usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 6* mencionado anteriormente. **RMN** ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,45 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,06 (s, 4H), 4,81 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,96 (m, 4H), 2,58 (dd, J = 7,8 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,8 Hz, 3H); **MS** (m/z) (ESI⁺) 469 [M+1]⁺, 486 [M+18]⁺, (ESI⁻) 513 [M+45]⁻.

40

Ejemplo 41

Preparación de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-2-((2,2-difluoropropoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (Compuesto Intermedio CA)

5

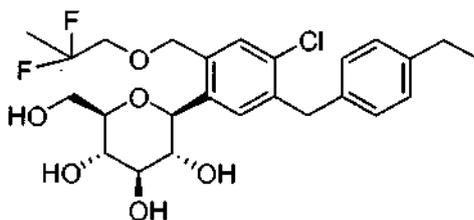


A una solución de 1-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)propan-2-ona (compuesto intermedio T-1) (60 mg, 0,07 mmol) en 6 ml de CH₂Cl₂ a -78 °C, se añadió gota a gota DAST (1,22 ml, 0,18 mmol). La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (2 ml), la solución se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó por TLC preparativa para obtener (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-2-((2,2-difluoropropoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (compuesto intermedio CA) (42 mg, 0,048 mmol, rendimiento de un 68,1 %).

10

15

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-((2,2-difluoropropoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto CB)



20

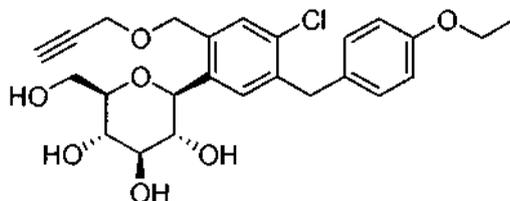
El compuesto CB se preparó a partir del compuesto intermedio CA por desbencilación usando métodos análogos a los que se han descrito en el *Ejemplo 6* mencionado anteriormente. **RMN** ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,46 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 (s, 4H), 4,80 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,67 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,40 (m, 4H), 2,58 (dd, J = 7,8 Hz, 2H), 1,64 (t, J = 18,4 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,8 Hz, 3H); **MS** (m/z) (ESI)⁺ 518 [M+18]⁺, (ESI)⁻ 545 [M+45]⁻.

25

Ejemplo 42

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto CC)

30



A una solución agitada de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (preparado usando métodos análogos a los usados en el *Ejemplo 1* y *Ejemplo 5* mencionados anteriormente, 251 mg, 0,39 mmol) en THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 6,0 ml) a 15 °C, se añadió LiOH·H₂O (19,7 mg, 0,47 mmol). Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la reacción era completa, tal como se indicaba por HPLC. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), KHSO₄ al 5 % en salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó, y el residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc:MeOH = 8:80:1, R_f = 0,45) para obtener 156 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 84 %; pureza de un 99,2 %, tal como se determina por HPLC), **RMN** ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (s, 4H),

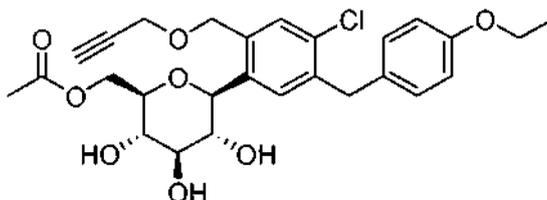
35

40

4,86 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,12 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 2,63 (s, 1H), 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 477 [(M+1)⁺], 521 [(M+45)].

5 Ejemplo 43

Preparación de acetato de ((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (Compuesto CD)



10

A una solución agitada de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (preparado usando métodos análogos a los usados en el *Ejemplo 1* y en el *Ejemplo 5* mencionados anteriormente,

15

(251 mg, 0,39 mmol) en THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 6,0 ml) a 15 °C, se añadió LiOH·H₂O (16,4 mg, 0,39 mmol). Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la reacción era completa, tal como se indicaba por HPLC. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), KHSO₄ al 5 % en salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó, y el residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc:MeOH = 8:80:1, R_f = 0,45) para proporcionar 160 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 79,2 %; pureza de un 99,1 %, tal como se determina por HPLC). **RMN**¹**H** (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 4,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,96 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 2,94 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 519 [(M+1)⁺], 563 [(M+45)].

20

25

Ejemplo 44

Los efectos inhibidores de SGLT de los compuestos de la presente invención se demostraron mediante los siguientes procedimientos.

30

Preparación de vector de expresión de SGLT2 humano

Un clon de ADNc de longitud total que expresa SGLT2 humano (GenScript Corporation) se subclonó en sitios *Hind III* y *Not I* del vector de expresión pEAK15. Los clones que albergaban los insertos de the ADNc se identificaron mediante análisis de restricción.

35

Preparación de una línea celular que expresa SGLT2 humano de forma estable

Plásmidos que contenían SGLT2 humano se alinearon con *Nsi I* y se purificaron mediante electroforesis en gel de agarosa. Usando Reactivo de Transfección Lipofectamina 2000 (Invitrogen Corporation), el AND se transfectó un células HEK293.ETN y se cultivó en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS) a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 % durante 24 h. Los transfectados se seleccionaron en el mismo medio de crecimiento complementado con puomicina (Invitrogen Corporation) durante dos semanas. Las células resistentes a la puomicina se recuperaron y se sembraron en una placa recién preparada de 96 pocillos (una sola célula por pocillo) ese cultivo en presencia de puomicina hasta que las células se hicieron confluentes. Los clones resistentes a la puomicina se evaluaron para la actividad de SGLT2 en el ensayo de absorción de metil- α -D-[U-¹⁴C]glucopiranosido que se describe a continuación. El clon que presentaba la mayor relación de señal a fondo se usó para el ensayo de absorción de metil- α -D-[U-¹⁴C]glucopiranosido.

40

ADNc de SGLT1 humano de longitud total sobre vector de expresión pDream2.1 se obtuvo en GenScript Corporation y se propagó en la cepa DH5 α de *Escherichia coli* usando medio de Luria-Bertani (LB) que contiene ampicilina. El ADN de plásmido se aisló usando el Kit Plasmid Midi de QIAGEN (QIAGEN Inc.). El ADN de plásmido de expresión de SGLT1 humano se transfectó en células COS-7 (Colección Americana de Cultivos Tipo) usando Reactivo de Transfección de Lipofectamina 2000 de acuerdo con un protocolo sugerido por el fabricante. Las células transfectadas se almacenaron en DMEM que contenía dimetilsulfóxido al 10 % (DMSO) a -80 °C.

45

50

Preparación de células que expresan SGLT1 humano

Ensayo de absorción de metil- α -D-[U-¹⁴C]glucopiranosido

5 Células que expresan SGLT1 o SGLT2 se sembraron sobre placas de centelleo ScintiPlate de 96 pocillos (PerkinElmer, Inc.) en DMEM que contenía FBS al 10 % (1×10^5 células por pocillo en 100 μ l de medio) incubadas a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 % durante 48 h antes del ensayo. Las células se lavaron dos veces con 150 μ l de tampón con sodio (NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgCl₂ 1,2 mM, tris(hidroximetil)aminometano/ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-etanosulfónico 10 mM [Tris/Hepes], pH 7,2) o tampón sin sodio (N-metilglucamina 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgCl₂ 1,2 mM, Tris/Hepes 10 mM, pH 7,2). El compuesto de ensayo en 50 μ l cada uno de tampón con sodio o sin sodio que contiene 40 μ Ci/ml de metil- α -D-[U-¹⁴C]glucopiranosido (Amersham Biosciences/GE Healthcare), con (símbolos entre paréntesis) o sin (símbolos sin paréntesis) suero humano al 25 %, se añadió por pocillo de una placa de 96 pocillos y se incubó a 37 °C con agitación durante 2 h (ensayo de SGLT1) o 1,5 h (ensayo de SGLT2). Las células se lavaron dos veces con 150 μ l de tampón de lavado (N-metilglucamina 137 mM, Tris/Hepes 10 mM, pH 7,2) y la absorción de metil- α -D-[U-¹⁴C]glucopiranosido se cuantificó usando un contador de centelleo TopCount (PerkinElmer, Inc.). La absorción de glucopiranosido dependiente de sodio se midió restando los valores obtenidos con el tampón sin sodio a partir de los obtenidos usando el tampón con sodio (promedio de determinaciones por triplicado).

Tabla 1

Compuesto	IC ₅₀ *	
	SGLT2	SGLT1
I	+	+++
K	+	+++
L	+	+++
M	+	+++
N	+	+++
O	+	++
R	+	+++
S	+	+++
T	+	++
W	+	+++
AD	+	+++
AG	+	++
AH	+	++
AI	+	+++
AK	+	+++
AL	+	+++
AM	+	+++
AN	+	++
AO	+	+++
AW	+	+++
AX	(+)	(+++)
AY	+	+++
AZ	+	+++
BA	(+)	(+++)
BB	(+)	(+++)
BC	(+)	(+++)
BD	+	+++

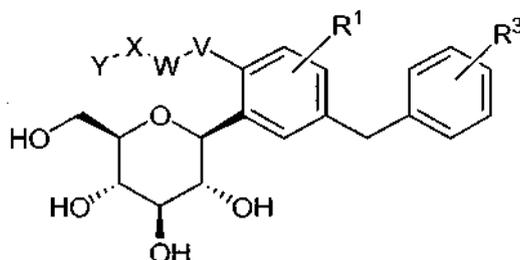
Compuesto	IC ₅₀ *	
	SGLT2	SGLT1
BF	(+)	(+++)
BG	(+)	(+++)
BH	(+)	(++)
BO	(+)	(+++)
BQ	(+)	(+++)
BS	(+)	(+++)
BZ	+	+++
CB	+	+++
CC	(+)	(+++)
CD	(+)	(+++)

*Clave: () indica la incubación con suero humano al 25 %

+ < 1 μ M
 ++ 1 μ M a 10 μ M
 +++ > 10 μ M

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5

donde

10 V es oxígeno o un enlace sencillo; W es alquileo C₁-C₆; X es oxígeno o azufre; Y es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalqueno C₅-C₁₀, (alquiloxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (alqueno C₂-C₄)alquilo C₁-C₃ y (cicloalquiloxi C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₃; donde los grupos o porciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno de Y opcionalmente están parcial o completamente fluorados y opcionalmente están mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, y en los grupos o porciones cicloalquilo y cicloalqueno de Y, opcionalmente uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y opcionalmente uno o dos grupos metileno están reemplazados con N, donde el heterociclo formado mediante dicho reemplazo opcional es distinto de heteroarilo;

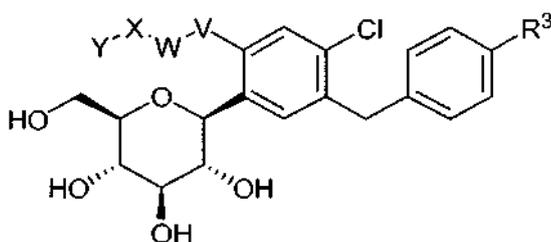
20 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₁₀;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y cicloalquiloxi C₃-C₁₀, donde los grupos o porciones alquilo y cicloalquilo de R³ opcionalmente están parcial o completamente fluorados, y en los grupos cicloalquilo de R³ un grupo metileno está opcionalmente reemplazado con O, S, CO, SO o SO₂; y

25 cada R^b es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y (alquil C₁-C₄)carbonilo, donde los grupos o porciones alquilo de R^b opcionalmente están parcial o completamente fluorados;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



donde

35

V es oxígeno o un enlace sencillo; W es alquileo C₁-C₆; X es oxígeno o azufre; Y es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, (alquiloxi C₁-C₄)alquilo C₁-C₃, (alqueno C₂-C₄)alquilo C₁-C₃ y (cicloalquiloxi C₃-C₁₀)alquilo C₁-C₃; donde los grupos o porciones alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo de Y opcionalmente están parcial o completamente fluorados y opcionalmente están mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, y en los grupos o porciones cicloalquilo de Y, opcionalmente uno o dos grupos metileno están reemplazados independientemente el uno del otro con O, S, CO o NR^b; y

45 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en etilo, etenilo, etinilo y etoxi.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(aliloxi)etil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-fluoroetoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(prop-2-iniloxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(but-2-iniloxi)etil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-(2-(prop-2-iniloxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(aliloxi)etoxi)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(prop-2-iniloxi)etoxi)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(but-2-iniloxi)propil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol; y
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 25 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 1-(5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benciloxi)propan-2-ona;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-((2,3-dihidroxi)propoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 30 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-hidroxi)propoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-hidroxi)etoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 35 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-((2,2-difluoroetoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-metoxi)etoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-fluoro)propoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 40 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((2-hidroxi-3-metoxi)propoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(aliloxi)etil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 45 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2-fluoro)etoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-(2-(2,2-difluoro)etoxi)etil)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 50 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2,2,2-trifluoro)etoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((3-hidroxi)propoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 55 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(prop-2-iniloxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(but-2-iniloxi)etil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-(2-(prop-2-iniloxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 60 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(aliloxi)etoxi)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-2-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-2-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 65 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(aliloximetil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-2-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-metoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(5-(4-(aliloxi)bencil)-2-(aliloximetil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-2-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 5 acetato de ((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)metilo;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(prop-2-iniloxi)etoxi)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(but-2-iniloxi)etoxi)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-(2-(ciclopentiloxi)etoxi)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-(2-(2-fluoroetoxi)etil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(but-2-iniloxi)propil)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(trifluorometoxi)etoxi)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 20 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-(2,2-trifluoroetoxi)etoxi)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((but-3-iniloxi)metil)-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-(2-fluoroetoxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 25 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-((2,2-difluoropropoxi)metil)-5-(4-etilbencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol; y
 30 acetato de ((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-((prop-2-iniloxi)metil)fenil)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 35 5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que está marcado isotópicamente.
6. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 7. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en un agente antidiabético, un agente que reduce lípidos/que modula lípidos, un agente para el tratamiento de complicaciones diabéticas, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antihiperurémico, y un agente para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica, aterosclerosis o trastornos relacionados.
- 45 8. La combinación farmacéutica de la reivindicación 7, donde el agente terapéutico es al menos un agente antidiabético.
- 50 9. La combinación farmacéutica de la reivindicación 7, donde
- (a) el agente antidiabético se selecciona entre el grupo que consiste en insulina, una sulfonilurea, un potenciador de la secreción de insulina, una biguanida, una combinación de sulfonilurea/biguanida, una meglitinida, una tiazolidinadiona, una combinación de tiazolidinadiona/biguanida, una oxadiazolidindiona, un agonista gamma de PPAR, un agonista dual alfa/gamma de PPAR, un agonista pan alfa/gamma/delta de PPAR, un agonista del receptor de retinoide X, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, un estimulante del receptor insulínico de tirosina quinasa, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa 1,6-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un derivado de imidazolina, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un mimético de incretina, un antagonista del receptor de glucagón, GLP-1, un análogo de GLP-1, un agonista del receptor GLP-1, amilina, un análogo o agonista de amilina, un inhibidor de aP2, un agonista del receptor beta-3 adrenérgico y un potenciador de la sensibilidad a la insulina;
- 55 (b) el agente antidiabético se selecciona entre el grupo que consiste en insulina, metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, netoglitazona, rivoglitazona, repaglinida, nateglinida, exenatida, muraglitazar, naveglitazar, tesaglitazar, peliglitazar, farglitazar, metaglidasen, sitagliptina, vildagliptina, denagliptina, saxagliptina, solabegron
- 60
- 65

y pramlintida;

(c) el agente terapéutico es al menos un agente antiobesidad seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de la reabsorción de serotonina-norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina-dopamina, un inhibidor de la reabsorción selectiva de serotonina, un inhibidor de la reabsorción selectiva de norepinefrina, un estimulante de la liberación de norepinefrina, un anorexígeno, un agonista de la dopamina, un antagonista de la H₃-histamina, un agonista del receptor 5-HT_{2c}, un agonista del receptor beta-3 adrenérgico, un agonista de la colecistoquinina, un inhibidor de lipasas, una combinación de inhibidores antidepresivos/acetilcolinesterasa, un agente antiepiléptico, leptina, un análogo de leptina o agonista de receptores de leptina, un antagonista o modulador del receptor NPY, factor neurotrófico ciliar, un agonista del receptor beta de la hormona tiroidea, un antagonista del receptor CB1 de cannabinoides, un antagonista del receptor de hormonas que concentran la melanina, un agonista del receptor de melanocortina-4 y un antagonista selectivo del receptor M₁ muscarínico;

(d) el agente antiobesidad es al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en rimonabant, orlistat, sibutramina, topiramato, zonisamida, dextroanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, dietilpropión, mazindol, doprexina y Axokine;

(e) el agente terapéutico es al menos un agente que reduce lípidos/que modula lípidos seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado del ácido fibríco, un agonista alfa de PPAR, un agonista delta de PPAR, un inhibidor de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasas, un inhibidor de la fosfolipasa A2 asociado a lipoproteínas, un inhibidor proteínas de transferencia de triglicéridos microsomales, un activador de receptores de lipoproteínas de baja densidad, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un derivado del ácido nicotínico, un quelante de ácidos biliares, un inhibidor de cotransportadores de sodio/ácidos biliares, y un inhibidor de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol;

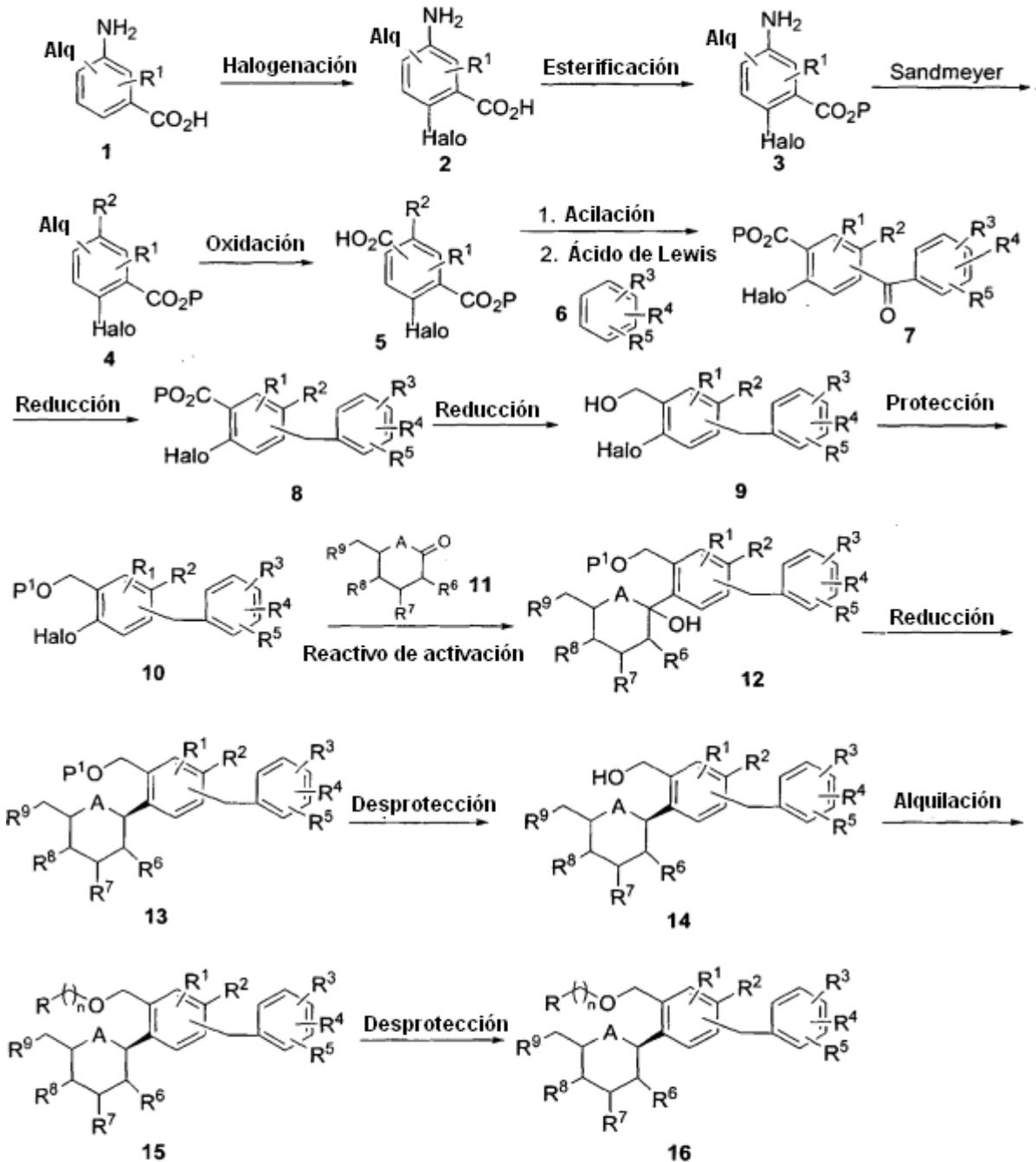
(f) el agente que reduce lípidos/que modula lípidos es al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, atavastatina, rosuvastatina, colestipol, colestiramina, colestilan, colesevelam, fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, avasimibe, eflucimibe, lecimibide, liotironina, levotiroxina, rilapladib, darapladib, etomoxir, acipimox y torcetrapib.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 5** para uso en un método para el tratamiento de diabetes mellitus a de tipo 1 o de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o enfermedades relacionadas.

11. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación **10** en el método para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

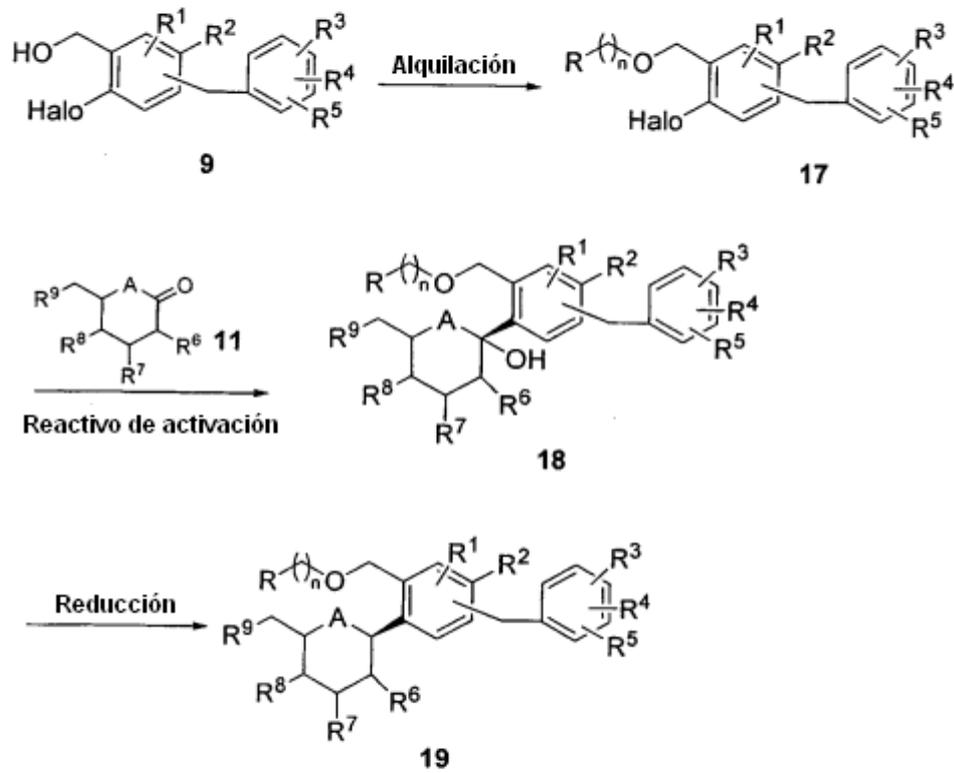
12. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación **10**, donde el compuesto se administra simultáneamente o secuencialmente, con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en un agente antidiabético, un agente que reduce lípidos/que modula lípidos, un agente para el tratamiento de complicaciones diabéticas, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antihiperuricémico, y un agente para el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o trastornos relacionados.

Figura 1



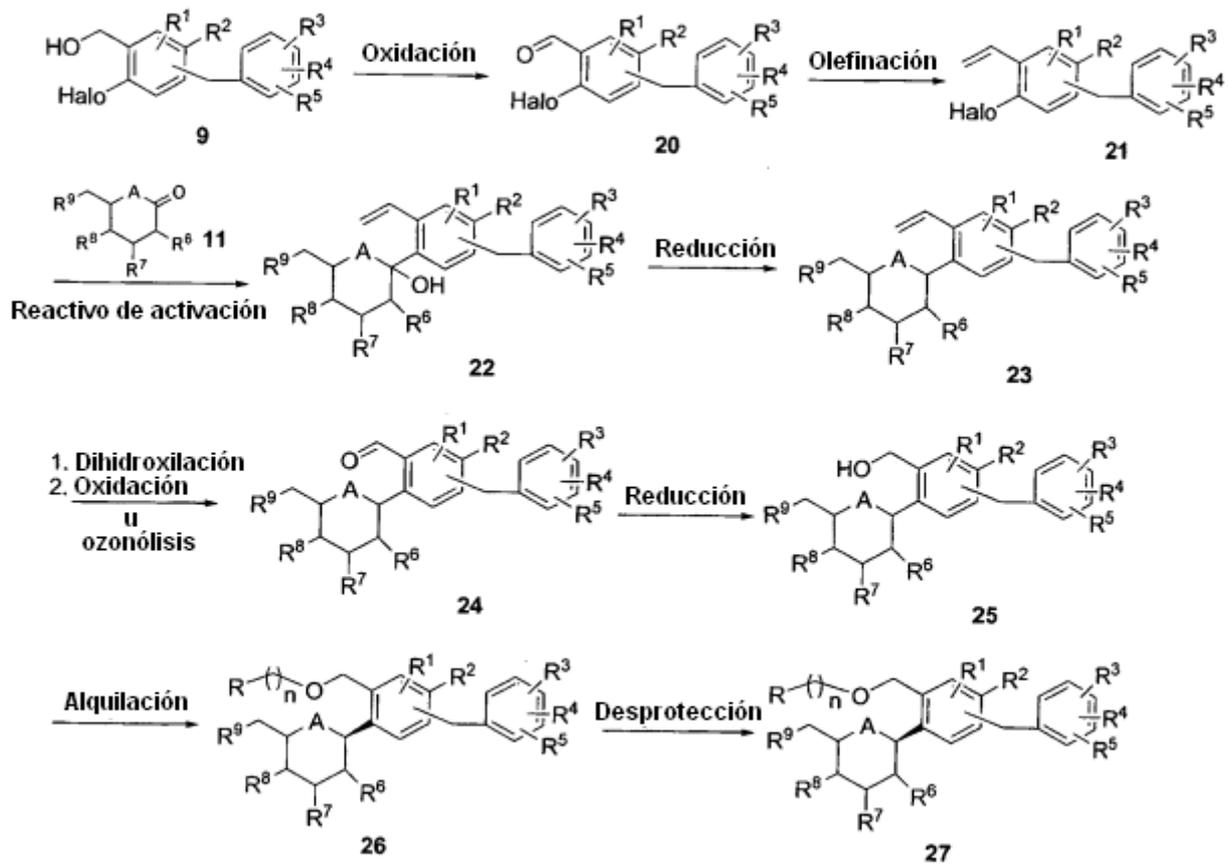
Alq = Alquilo C₁-C₃
R = F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, alqueno, alquino
A = O, S, NH, SO, SO₂, metileno, difluorometileno
Halo = Cl, Br, I
n = 1-6

Figura 2



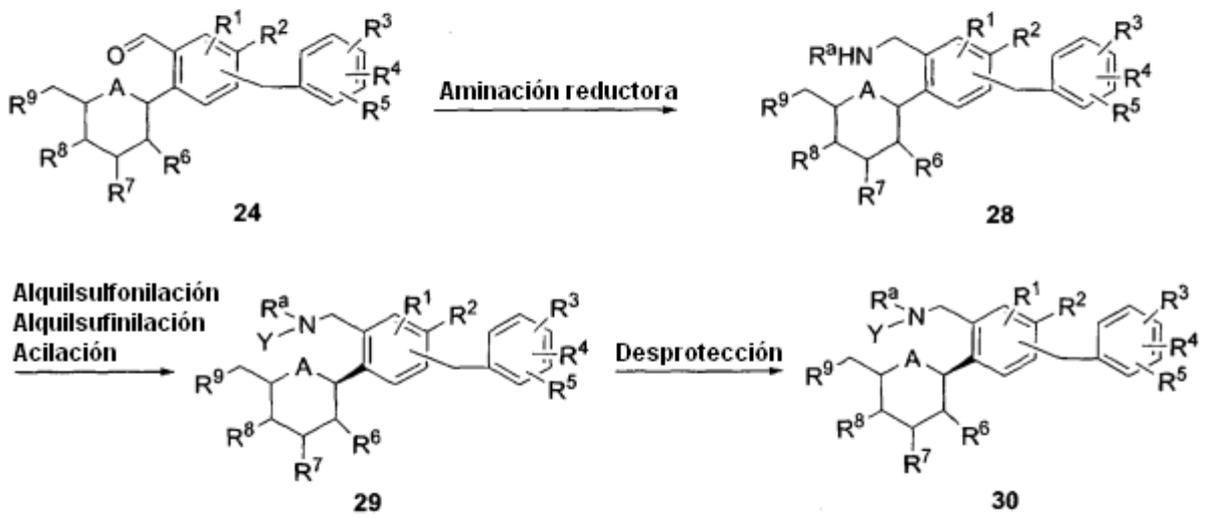
R = F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, alqueno, alquino
 A = O, S, NH, SO, SO₂, metileno, difluorometileno
 Halo = Cl, Br, I
 n = 1-6

Figura 3



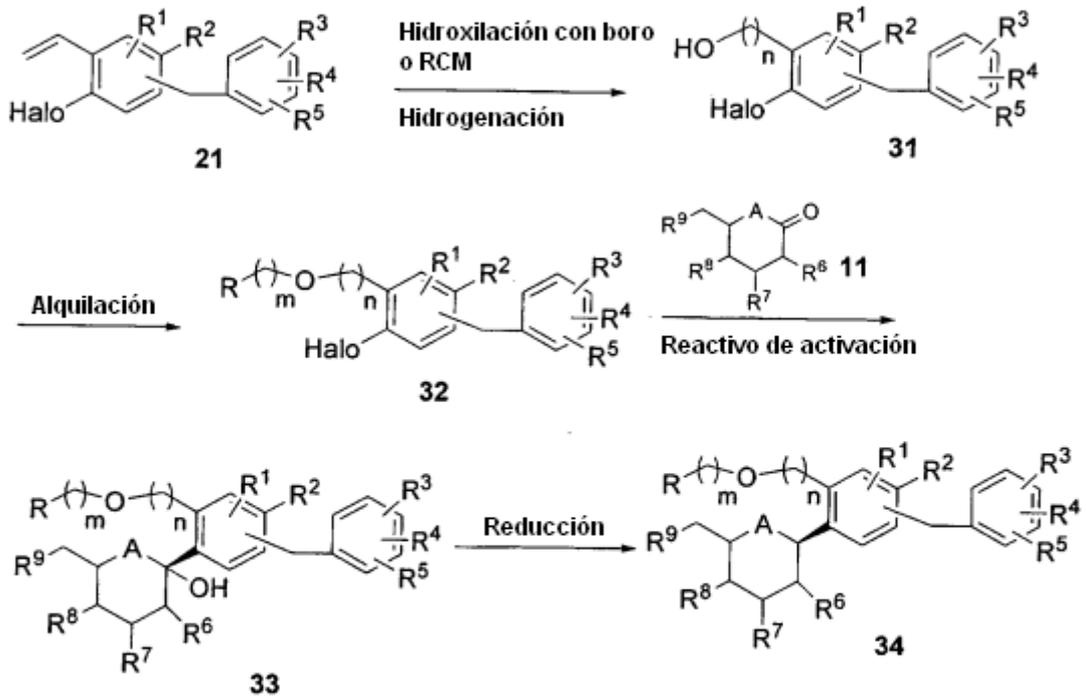
R = F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, alqueno, alquino
 A = O, S, NH, SO, SO₂, metileno, difluorometileno
 Halo = Cl, Br, I
 n = 1-6

Figura 4



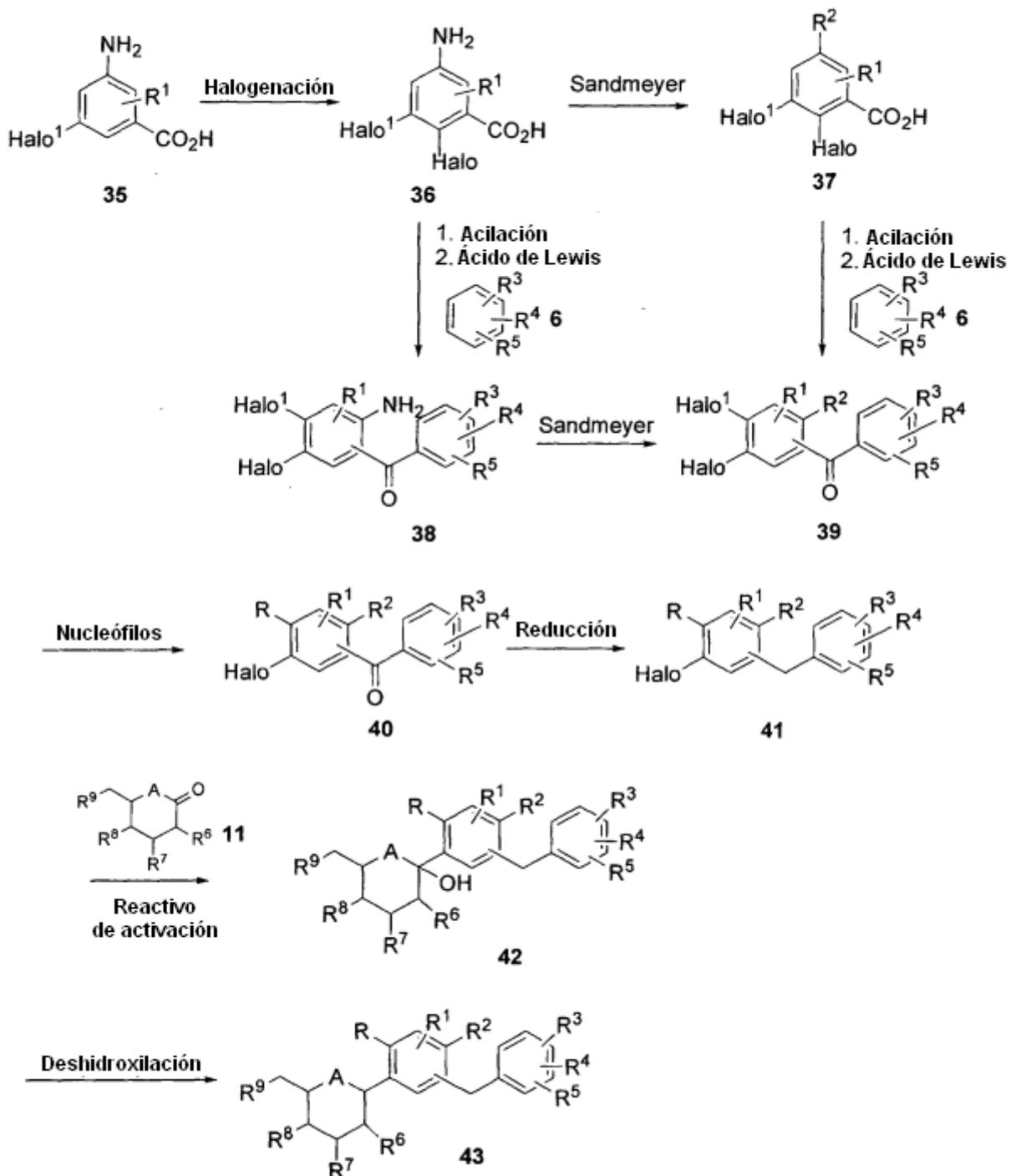
$R^a = \text{H, alquilo, cicloalquilo}$
 $Y = \text{Alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsufinilo}$
 $A = \text{O, S, NH, SO, SO}_2, \text{metileno, difluorometileno}$

Figura 5



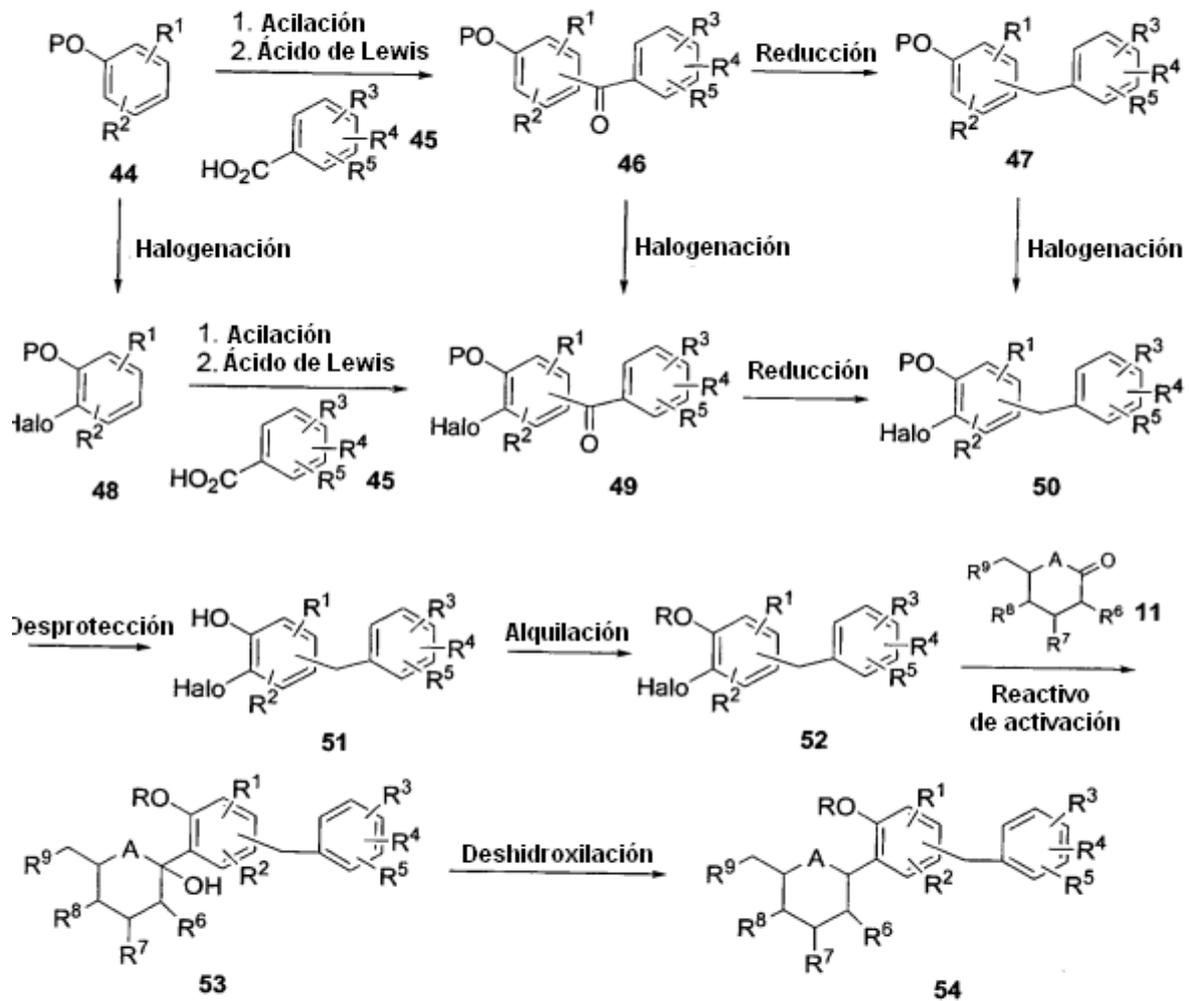
R = F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, alqueno, alquino
 A = O, S, NH, SO, SO₂, metileno, difluorometileno
 Halo = Cl, Br, I
 m = 1-6, n = 2-6

Figura 6



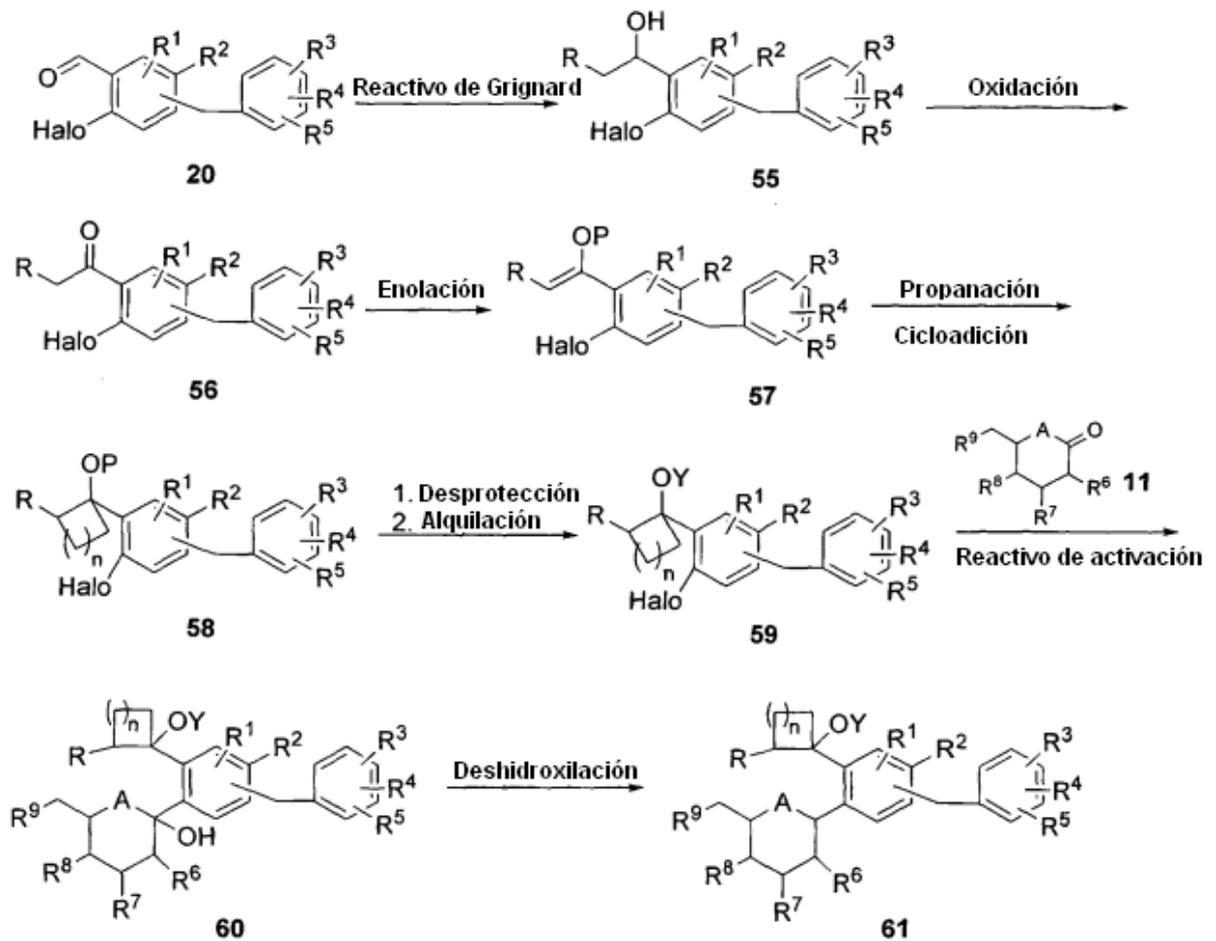
R = Alqueniloxialcoxi, alquiniloxialcoxi, alqueniloxialquilo, alquiniloxialquilo
 A = O, S, NH, SO, SO₂, metileno, difluorometileno
 Halo, Halo¹ = F, Cl, Br, I

Figura 7



R = alqueniloxialquilo, alquiniloxialquilo
 A = O, S, NH, SO, SO₂, metileno, difluorometileno
 Halo = F, Cl, Br, I

Figura 8



R = H, alquilo
 Y = H, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloalquilo, alqueniloalquilo, alqueniloalquilo
 A = O, S, NH, SO, SO₂, metileno, difluorometileno
 Halo = Cl, Br, I
 n = 0-5

Figura 9

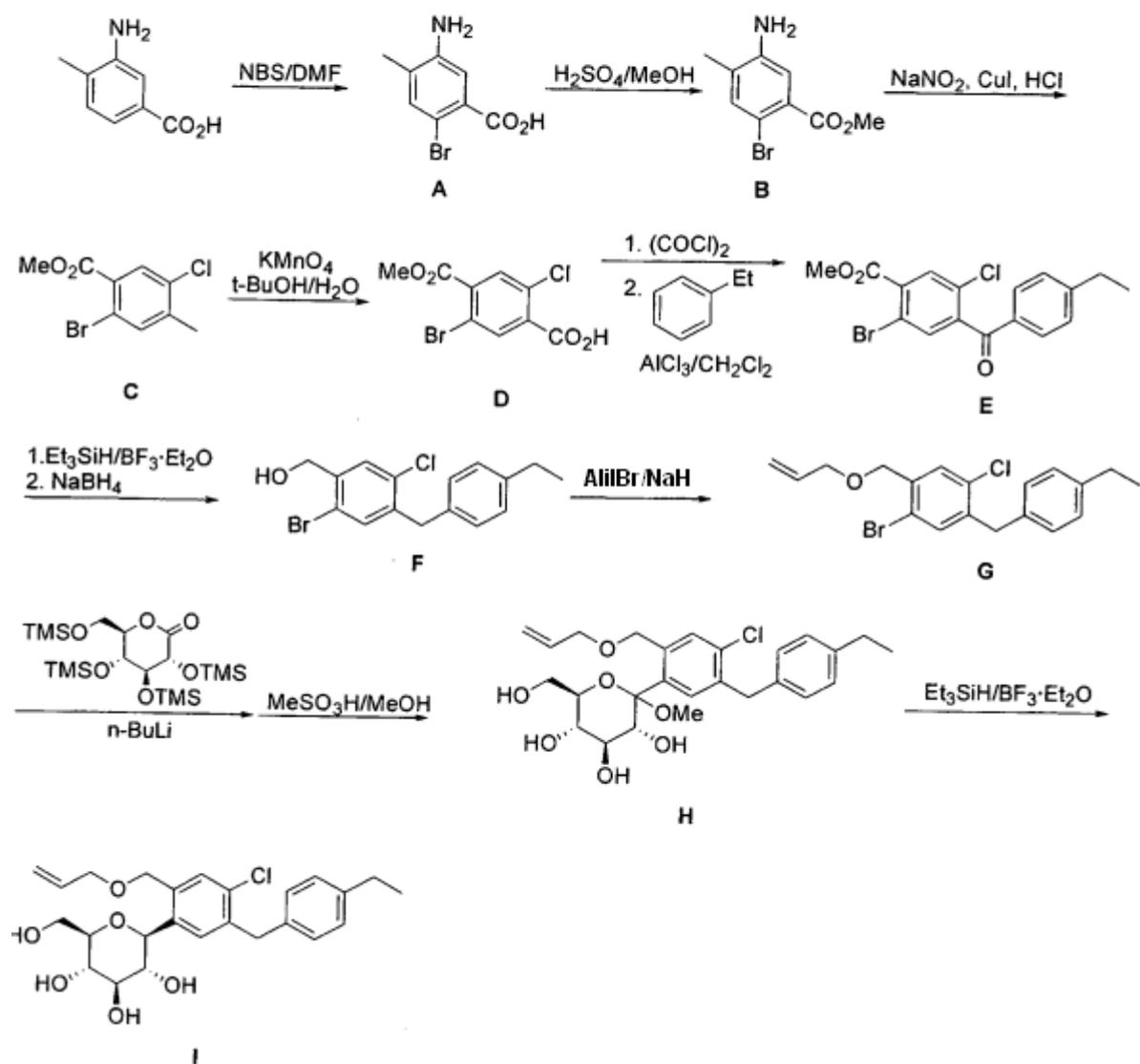


Figura 10

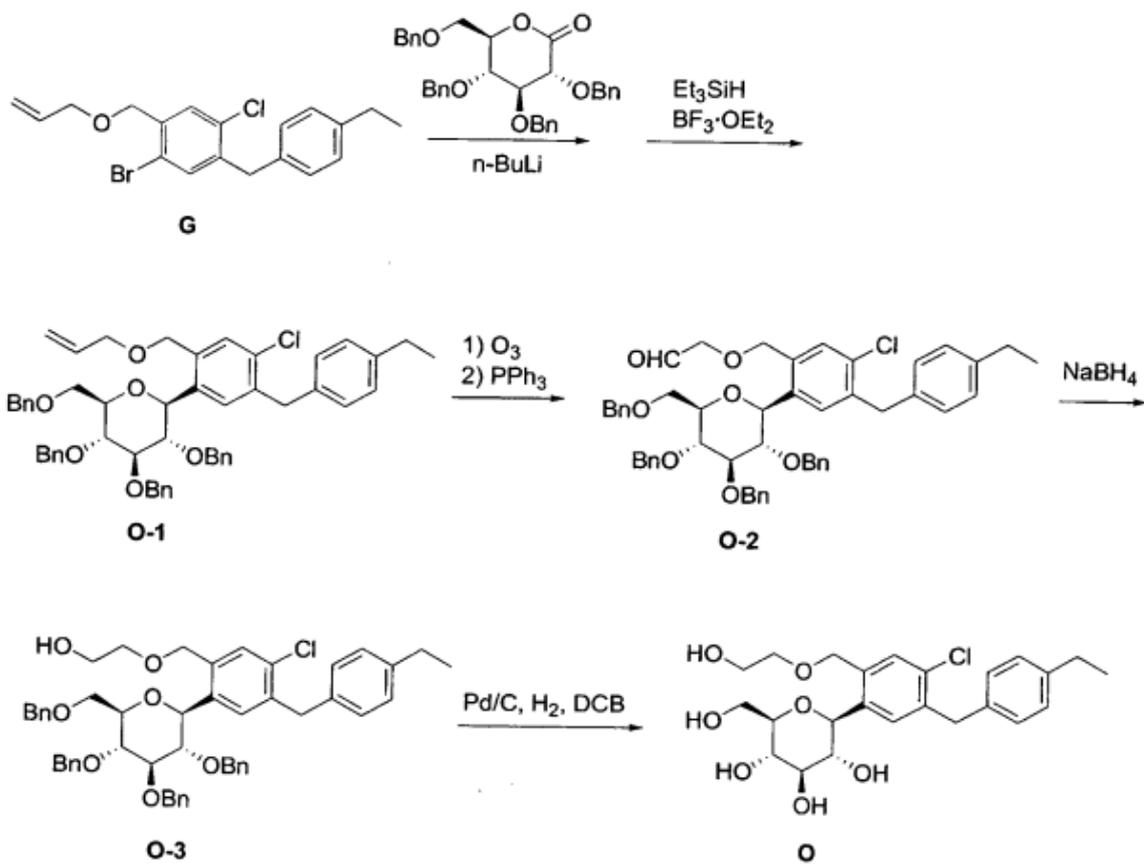


Figura 11

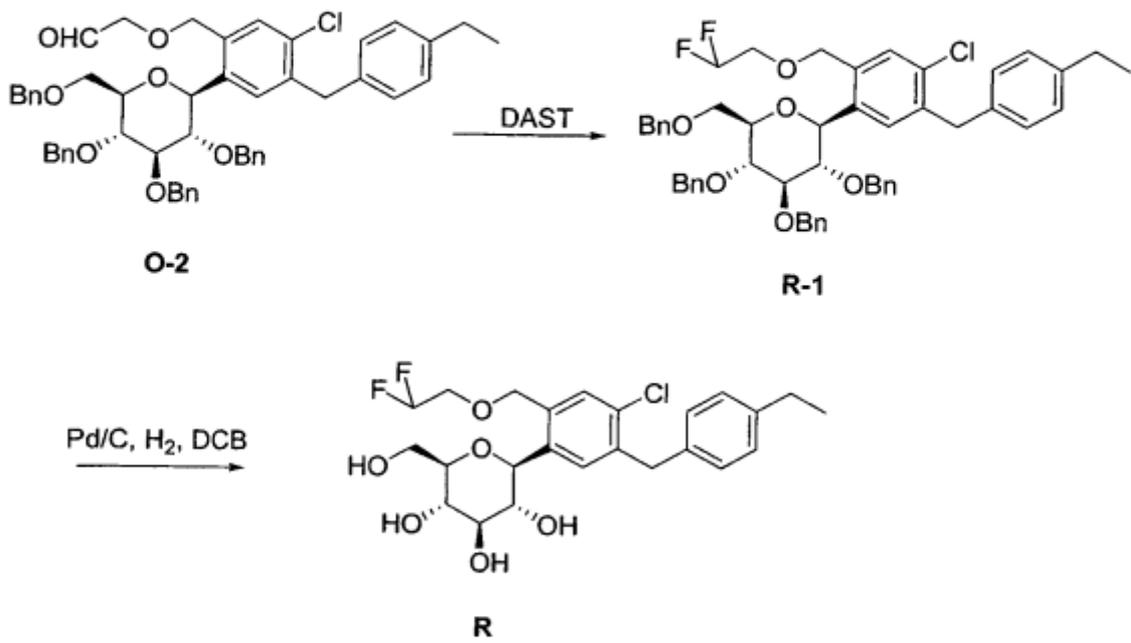


Figura 12

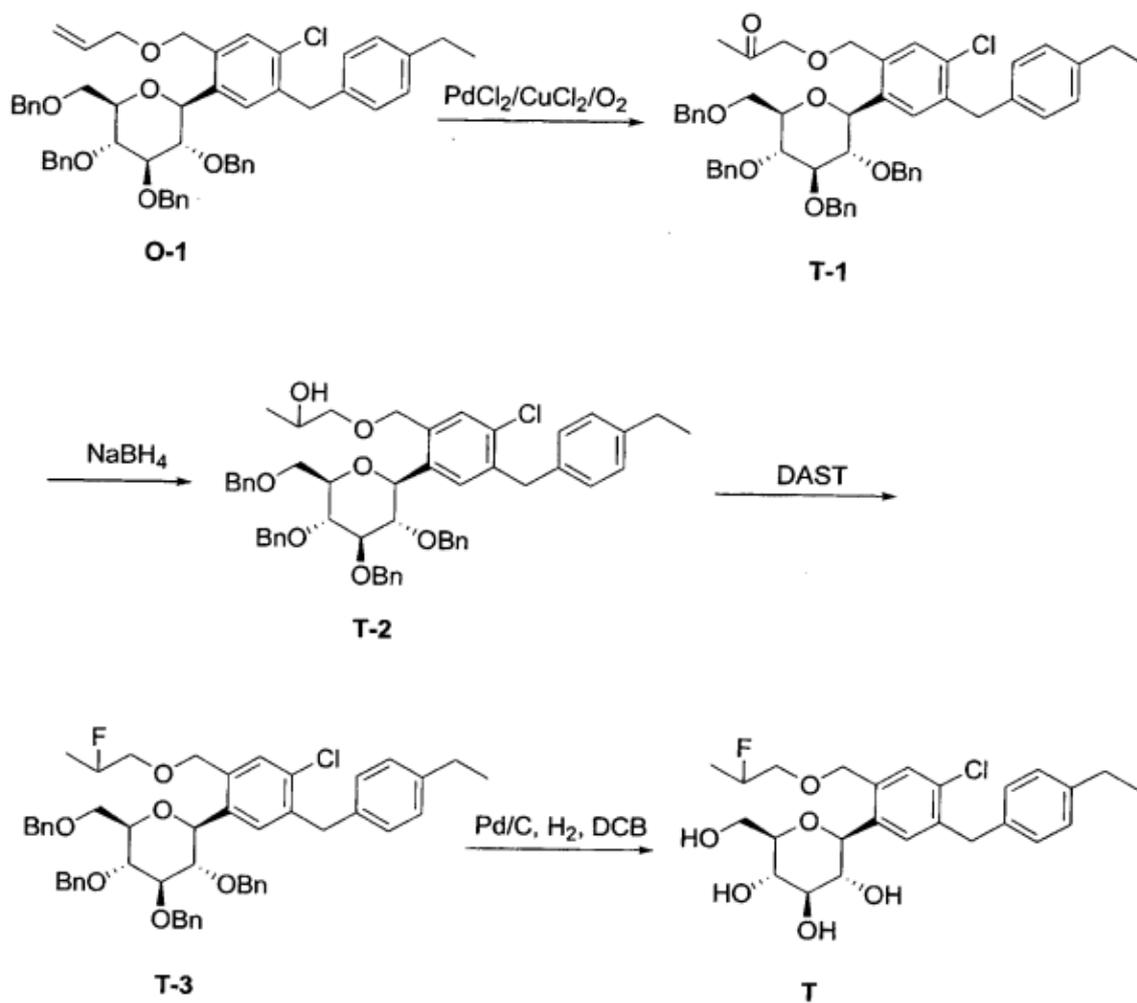


Figura 13

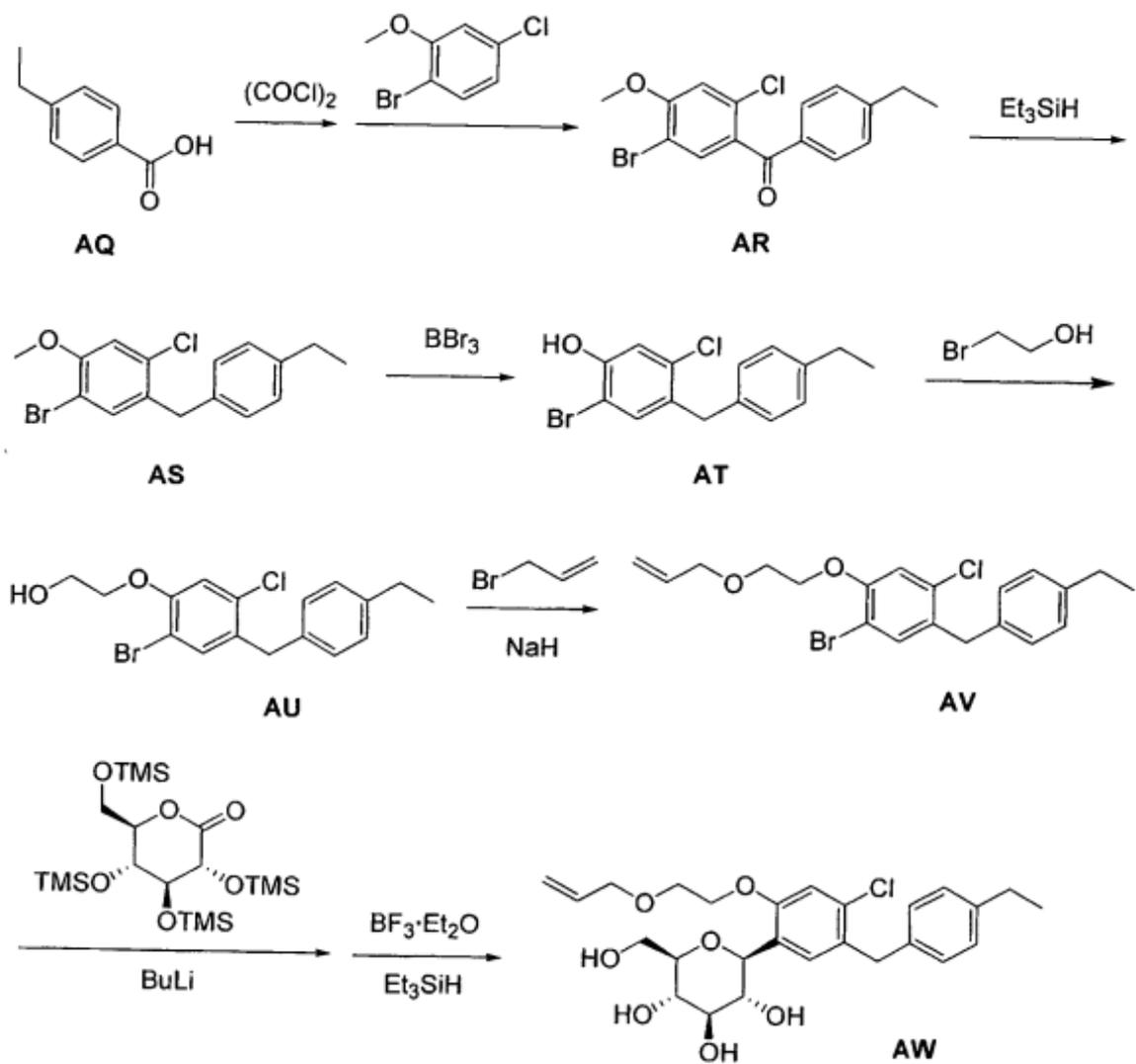


Figura 14

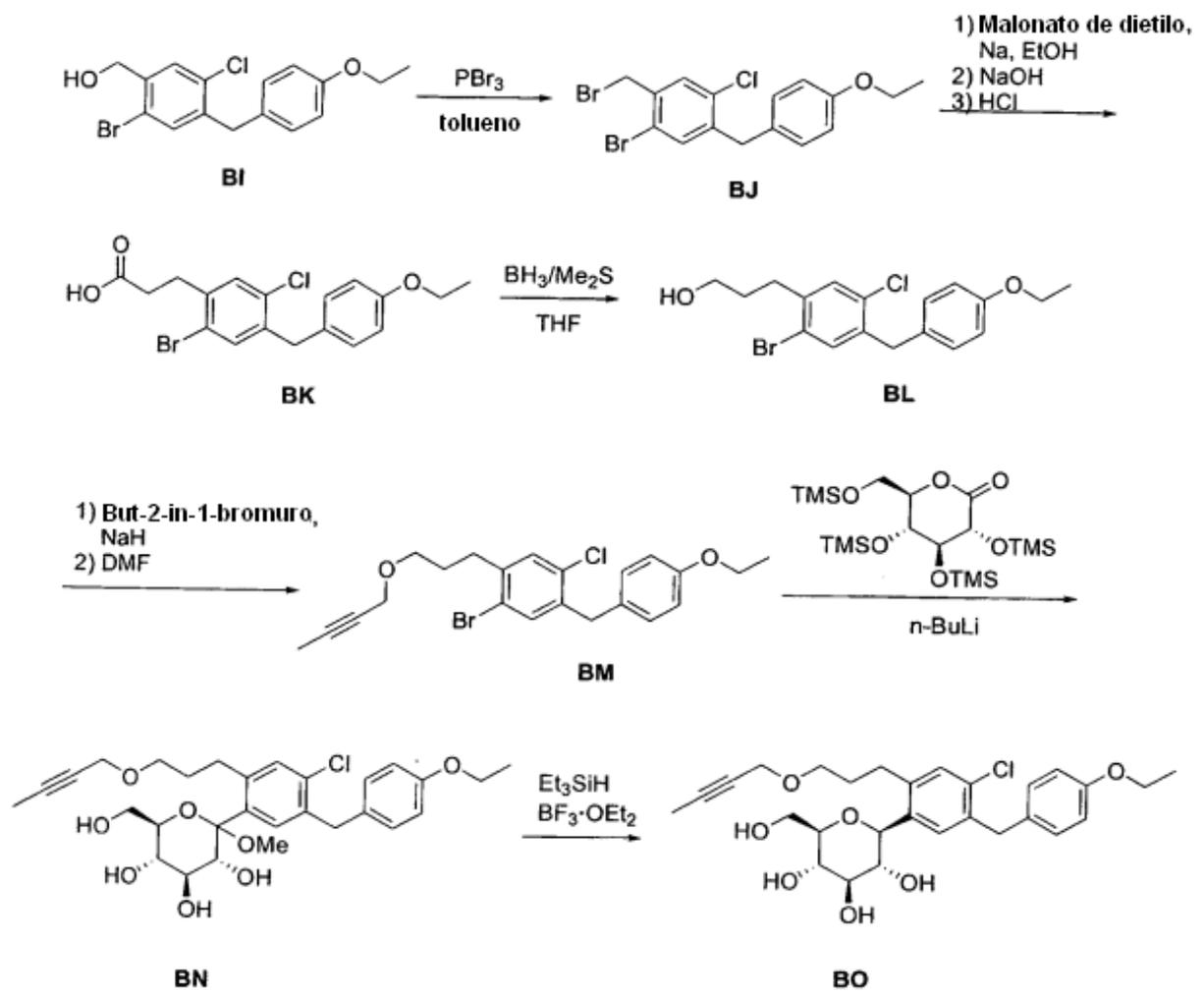


Figura 15

