

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 191**

51 Int. Cl.:

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 407/10 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2010 E 10768927 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2491029**

54 Título: **Derivados de glicósido y usos de los mismos**

30 Prioridad:

20.10.2009 IN DE21732009

23.12.2009 IN DE26892009

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

18.03.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BEBERNITZ, GREGORY RAYMOND;
BOCK, MARK G.;
REDDY, DUMBALA SRINIVAS;
HAJARE, ATUL KASHINATH;
VYAVAHARE, VINOD;
BHOSALE, SANDEEP BHAUSAHEB;
KURHADE, SURESH EKNATH;
SALUNKHE, VIDESH;
SHAIKH, NADIM S.;
BHUNIYA, DEBNATH;
PALLE, P. VENKATA;
FENG, LILI y
LIANG, JESSICA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 564 191 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 y usos de los mismos

Antecedentes de la invención

5 La diabetes mellitus es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia recurrente o persistente (alto nivel de glucosa en sangre) y otros signos, a diferencia de una enfermedad o un estado individual. Las anomalías de los niveles de glucosa pueden dar como resultado graves complicaciones a largo plazo, que incluyen enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica, daño retiniano, daño nervioso (de varias clases), daño microvascular y obesidad.

10 La diabetes tipo 1, también conocida como diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), se caracteriza por pérdida de células β productoras de insulina de los islotes de Langerhans del páncreas que conduce a una deficiencia de insulina. La diabetes tipo 2 anteriormente conocida como diabetes del adulto, diabetes en la edad madura o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), se debe a una combinación de aumento de la producción de glucosa hepática, secreción de insulina defectuosa, y resistencia a la insulina o sensibilidad a la insulina reducida (capacidad de respuesta defectuosa de tejidos a la insulina).

15 La hiperglucemia crónica también puede conducir a la aparición o progresión de toxicidad por glucosa caracterizada por una disminución en la secreción de insulina a partir de células β , sensibilidad a la insulina; como resultado la diabetes mellitus se empeora por sí misma [Diabetes Care, 1990, 13, 610].

20 La elevación crónica del nivel de glucosa en sangre también conduce a daño de vasos sanguíneos. En la diabetes, los problemas resultantes se agrupan en "enfermedad microvascular" (debido al daño de vasos sanguíneos pequeños) y "enfermedad macrovascular" (debido al daño de las arterias). Los ejemplos de enfermedad microvascular incluyen retinopatía diabética, neuropatía y nefropatía, mientras que los ejemplos de enfermedad macrovascular incluyen arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular, vasculopatía periférica y mionecrosis diabética.

25 La retinopatía diabética, caracterizada por el crecimiento de vasos sanguíneos debilitados en la retina así como edema macular (inflamación de la mácula), puede conducir a pérdida de visión intensa o ceguera. El daño retiniano (debido a microangiopatía) hace que sea la causa más común de ceguera entre adultos no ancianos en los EE.UU. La neuropatía diabética se caracteriza por una función nerviosa comprometida en las extremidades inferiores. Cuando se combina con vasos sanguíneos dañados, la neuropatía diabética puede conducir a pie diabético. Otras formas de neuropatía diabética pueden estar presentes como mononeuritis o neuropatía autónoma. La nefropatía diabética se caracteriza por daño al riñón, que puede conducir a insuficiencia renal crónica, requiriendo eventualmente diálisis. La diabetes mellitus es la causa más común de insuficiencia renal en adultos en todo el mundo. Se sabe que una dieta con alto contenido glicémico (es decir, una dieta que consiste en comidas que proporcionan un nivel de azúcar en sangre posprandial alto) es uno de los factores causantes que contribuyen al desarrollo de la obesidad.

35 La diabetes tipo 2 se caracteriza por resistencia a la insulina y/o secreción de insulina inadecuada en respuesta a un nivel de glucosa elevado. Las terapias para diabetes tipo 2 se dirigen a aumentar la sensibilidad a la insulina (tales como TZD), el uso de glucosa hepática (tales como biguanidas), modificar directamente los niveles de insulina (tales como insulina, análogos de insulina y secretagogos de insulina), aumentar la acción de la hormona incretina (tales como exenatida y sitagliptina) o inhibir la absorción de glucosa de la dieta (tales como inhibidores de alfa-glucosidasa) [Nature 2001, 414, 821-827].

45 La glucosa no puede difundir a través de la membrana celular y requiere proteínas de transporte. El transporte de la glucosa al interior de células epiteliales está mediado por un sistema de cotransporte activo secundario, el cotransportador de sodio-D-glucosa (SGLT), impulsado por un gradiente de sodio generado por la Na^+/K^+ -ATPasa. La glucosa acumulada en la célula epitelial se transporta adicionalmente a la sangre a través de la membrana mediante difusión facilitada por transportadores GLUT [Kidney International 2007, 72, S27-S35].

50 SGLT pertenece a la familia del cotransportador de sodio/glucosa SLC5. Se ha identificado que dos isoformas de SGLT diferentes, SGLT1 y SGLT2, median en la reabsorción de glucosa tubular renal en seres humanos [Curr. Opin. in Investigational Drugs (2007): 8(4), 285-292 y referencias citadas en el presente documento]. Ambas se caracterizan por su diferente afinidad de sustrato. Aunque ambas muestran una homología del 59% en su secuencia de aminoácidos, son funcionalmente diferentes. SGLT1 transporta glucosa así como galactosa, y se expresa tanto en el riñón como en el intestino, mientras que SGLT2 se encuentra exclusivamente en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal renal. Como consecuencia, la glucosa filtrada en el glomérulo se reabsorbe en las células epiteliales del túbulo proximal renal mediante SGLT2, un sistema de baja afinidad/alta capacidad, que reside en la superficie de revestimiento de células epiteliales en los segmentos tubulares S1 y S2. Se recuperan cantidades mucho menores

5 de glucosa mediante SGLT1, como sistema de alta afinidad/baja capacidad, en el segmento más distal del túbulo proximal. En un ser humano sano, más del 99% de la glucosa en plasma que se filtra en el glomérulo del riñón se reabsorbe, dando como resultado que menos del 1% de la glucosa filtrada total se excreta en la orina. Se estima que el 90% de la absorción de glucosa renal total se facilita mediante SGLT2; el 10% restante está probablemente mediado por SGLT1 [J. Parenter. Enteral Nutr. 2004, 28, 364-371].

10 Se clonó SGLT2 como cotransportador de sodio-glucosa candidato, y se notifica que su distribución tisular, especificidad de sustrato y afinidades son muy similares a las del cotransportador de sodio-glucosa de baja afinidad en el túbulo proximal renal. Un fármaco con un modo de acción de inhibición de SGLT2 será un enfoque novedoso y complementario a las clases existentes de medicamentos para la diabetes y sus enfermedades asociadas para cumplir con las necesidades del paciente para el control de la glucosa en sangre, al tiempo que se conserva la secreción de insulina. Además, los inhibidores de SGLT2 que conducen a una pérdida de glucosa en exceso (y por tanto calorías en exceso) pueden tener potencial adicional para el tratamiento de la obesidad.

15 De hecho, se han descubierto inhibidores de SGLT2 de molécula pequeña y se ha notificado el potencial terapéutico antidiabético de tales moléculas en la bibliografía [T-1095 (Diabetes, 1999, 48, 1794-1800), dapagliflozina (Diabetes, 2008, 57, 1723-1729)].

Se han notificado diversos O-aril y O-heteroaril-glicósidos como inhibidores de SGLT-2 en publicaciones de patente tales como: documentos WO 01/74834, WO 03/020737, US 04/0018998, WO 01/68660, WO 01/16147, WO 04/099230, WO 05/011592, US 06/0293252 y WO 05/021566.

20 También se han notificado diversos compuestos aromáticos y heteroaromáticos sustituidos con glucopiranosilo como inhibidores de SGLT-2 en publicaciones de patente tales como: documentos WO 01/27128, WO 04/080990, US 06/0025349, WO 05/085265, WO 05/085237, WO 06/054629 y WO 06/011502.

SGLT1 se encuentra predominantemente en el intestino y desempeña un papel principal en la absorción de D-glucosa y D-galactosa. Por tanto, los inhibidores de SGLT1 tienen el potencial de actuar tanto en el riñón así como en el intestino para reducir la ingesta de calorías y la hiperglucemia.

25 El documento WO2004/018491 da a conocer derivados de pirazol que son inhibidores de SGLT1.

Se han publicado compuestos aromáticos o heteroaromáticos sustituidos con glucopiranosilo en los que, en general, el resto de azúcar se ha modificado en las posiciones C4, C5 o C6 de la piranosa (documentos US 06/0009400, US 06/0019948, US 06/0035841, US 06/0074031, US 08/0027014 y WO 08/016132).

Descripción detallada de la invención

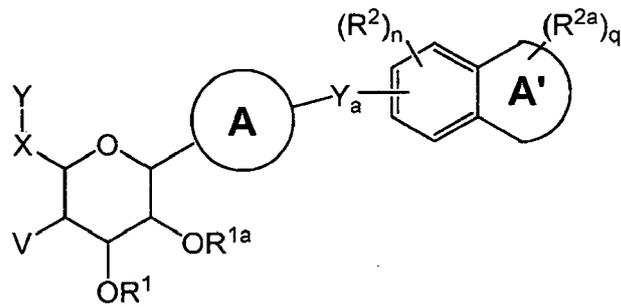
30 Esta invención se refiere a compuestos útiles para tratar enfermedades y estados mediados por el cotransportador de sodio-D-glucosa (SGLT), por ejemplo diabetes. La descripción también proporciona métodos de tratamiento de tales enfermedades y estados, y compuestos y composiciones etc. para su tratamiento.

35 La invención proporciona derivados de glicósido novedosos, sus polimorfos, estereoisómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y formulaciones de los mismos. La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención.

40 Los compuestos de la invención presentan efectos de inhibición de cotransportador de sodio-D-glucosa (SGLT), que son beneficiosos en la profilaxis, gestión, tratamiento, control de la progresión, o tratamiento complementario de enfermedades y/o estados médicos en los que la inhibición de SGLT será beneficiosa, tales como diabetes (incluyendo tipo I y tipo II), obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, y otro síndrome metabólico, y/o complicaciones relacionadas con la diabetes incluyendo retinopatía, nefropatía, neuropatía, cardiopatía isquémica, arteriosclerosis, disfunción de células β , y como agentes terapéuticos y/o profilácticos para la obesidad.

Los inventores han encontrado compuestos de fórmula (I) que son útiles para inhibir SGLT.

En un aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (V):

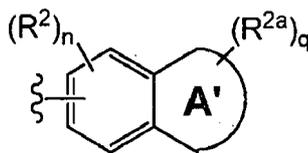


(V)

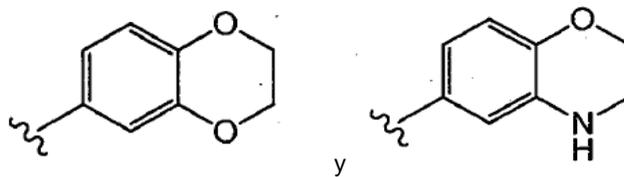
en la que:

5 el anillo A es fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇; en la que Y_a está situado en meta con respecto al anillo de tetrahidropirano y el sustituyente está situado en para con respecto al anillo de tetrahidropirano;

la estructura representada por la siguiente fórmula:



se selecciona del grupo que consiste en:



10 Y_a es CH₂;

n es 0;

q es 0;

V es -OR^{1b};

X es CH₂;

15 Y es OR^{1c};

R¹, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

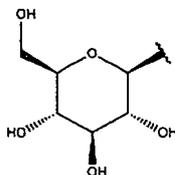
Realizaciones de los compuestos de fórmula (V)

General

20 En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales. Por tanto, en el presente documento se dan a conocer de manera implícita combinaciones de las diversas características.

El anillo de tetrahidropirano y sus sustituyentes

En una realización adicional, el anillo de piranosa tiene la siguiente estereoquímica:



El anillo A y sus sustituyentes

- 5 En otro aspecto de esta realización, el sustituyente en el anillo A se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro, hidroxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo. En otro aspecto de esta realización, el sustituyente en el anillo A es cloro. En otro aspecto de esta realización, el sustituyente en el anillo A es etilo. En otro aspecto de esta realización, el sustituyente en el anillo A es isopropilo. En otro aspecto de esta realización, el sustituyente en el anillo A es ciclopropilo.

10 Compuestos específicos

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

- 15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-4-etilfenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidropirano-3,4,5-triol

- 20 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Más preferiblemente, el compuesto es el ejemplo 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Más preferiblemente, el compuesto es el ejemplo 60, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más preferiblemente, el compuesto es el ejemplo 62, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos de fórmula (I) y (V) y derivados de los mismos

- 30 Tal como se usan en el presente documento, los términos “compuesto de la invención” y “compuesto de fórmula (I)” etc. incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos y polimorfos, isómeros y variantes isotópicamente marcadas de los mismos. Además, el término “compuestos de la invención” y “compuesto de fórmula (I)” etc. incluyen compuestos de fórmulas (V), y las realizaciones de los mismos dadas a conocer en el presente documento.

Derivados farmacéuticamente aceptables

- 35 El término “derivado farmacéuticamente aceptable” incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de un compuesto de fórmula (I).

Sales farmacéuticamente aceptables

El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal preparada a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos y bases orgánicos o inorgánicos.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos básicos, por ejemplo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos. En una realización, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, las de ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados (por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácidos fosfóricos. En una realización, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, las de ácidos orgánicos tales como clases alifática, aromática, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales incluyen: ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico; hidroxiaácidos alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico; ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido fenilacético, ácido difenilacético o ácido trifenilacético; hidroxiaácidos aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico; y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o ácido benenosulfónico. Otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, las de ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido furoico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido embónico (pamoico), ácido pantoténico, ácido esteárico, ácido sulfanílico, ácido algénico y ácido galacturónico.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases. En una realización, las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales de metales tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio) y sales de zinc o aluminio. En una realización, las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con amoniaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolaminas (por ejemplo dietanolamina), bencilaminas, N-metil-glucamina, aminoácidos (por ejemplo lisina) o piridina.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales de hemisulfato.

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables, véase Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Solvatos e hidratos

Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" incluye complejos moleculares que comprenden un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables tales como agua o alcoholes C₁₋₆, por ejemplo etanol. El término "hidrato" significa un "solvato" en el que el disolvente es agua. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser solvatos auténticos, mientras que en otros casos el compuesto de la invención puede simplemente retener agua no prevista o ser una mezcla de agua más algún disolvente no previsto.

Formas amorfas y cristalinas

Los compuestos de la invención pueden existir en estados sólidos de formas amorfas a cristalinas. Todas de tales formas sólidas se incluyen dentro de la invención.

Formas cocrystalinas

Los compuestos de la invención pueden existir como cocrystalinas. Todas de tales formas cocrystalinas se incluyen dentro de la invención. En una realización, los compuestos de la invención existen como cocrystalinas con L-prolina.

Para evitar cualquier duda, los términos "cocrystal de L-prolina de un compuesto de la invención", tal como un cocrystal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxiometil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, un cocrystal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxiometil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, un cocrystal de L-prolina de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-4-etil-fenil]-6-hidroxiometil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, o un cocrystal de L-prolina de (2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroxiometil-6-[4-isopropil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetil)-

fenil]-tetrahidro-piran-3,4,5-triol, se refiere a todas las formas de asociación entre L-prolina y un compuesto de la invención, incluyendo las formas de sales. En particular, estos términos abarcan: (i) una asociación no iónica entre L-prolina y un compuesto de la invención (es decir en la que no se ha producido ninguna transferencia de protones entre L-prolina y un compuesto de la invención); o (ii) una interacción iónica en la que se ha producido una transferencia de protones entre L-prolina y un compuesto de la invención para formar una sal de L-prolina del compuesto de la invención, o (iii) mezclas de (i) y (ii) anteriores.

En una realización particular de la invención, el cocristal de L-prolina comprende una asociación no iónica entre un compuesto de la invención y L-prolina (es decir en la que no se ha producido ninguna transferencia de protones entre L-prolina y el compuesto de la invención).

En una realización alternativa de la invención, el cocristal de L-prolina es una sal de L-prolina del compuesto de la invención.

Formas isoméricas

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo, pero sin limitarse a, formas cis y trans, formas E y Z, formas R, S y meso, formas ceto y enol. Todas de tales formas isoméricas se incluyen dentro de la invención. Las formas isoméricas pueden estar en forma isoméricamente pura o enriquecida, así como en mezclas de isómeros (por ejemplo mezclas racémicas o diastereoméricas).

Por consiguiente, la invención proporciona:

- mezclas estereoisoméricas de compuestos de fórmula (I);
- un isómero diastereoméricamente enriquecido o diastereoméricamente puro de un compuesto de fórmula (I); o
- un isómero enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de un compuesto de fórmula (I).

Cuando sea apropiado, pueden separarse isómeros de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado, pueden prepararse isómeros mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo síntesis asimétrica).

A menos que se indique lo contrario, se pretende que la presente invención incluya todos de tales isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, también se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles una de otra.

Marcaje isotópico

La invención incluye compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S . Determinados compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos ^3H y ^{14}C son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptor de sustrato.

Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado anteriormente empleado.

5 Definiciones terapéuticas

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" incluye tratamiento curativo y profiláctico. Tal como se usa en el presente documento, un "paciente" significa un animal, preferiblemente un mamífero, preferiblemente un ser humano, que necesita tratamiento.

10 La cantidad del compuesto de la invención administrada debe ser una cantidad terapéuticamente eficaz en la que el compuesto o derivado se usa para el tratamiento de una enfermedad o un estado y una cantidad profilácticamente eficaz en la que el compuesto o derivado se usa para la prevención de una enfermedad o un estado.

15 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" usado en el presente documento se refiere a la cantidad de compuesto necesaria para tratar o mejorar una enfermedad o un estado objetivo. El término "cantidad profilácticamente eficaz" usada en el presente documento se refiere a la cantidad de compuesto necesaria para prevenir una enfermedad o un estado objetivo. La dosificación exacta dependerá generalmente del estado del paciente en el momento de la administración. Los factores que pueden tenerse en consideración cuando se determina la dosificación incluyen la intensidad del estado patológico en el paciente, la salud general del paciente, la edad, peso, sexo, dieta, momento, frecuencia y vía de administración, combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción y la tolerancia o respuesta del paciente a la terapia. La cantidad exacta puede determinarse mediante experimentación de rutina, pero en última instancia dependerá del criterio del médico. Generalmente, una dosis eficaz será de desde 0,01 mg/kg/día (masa de fármaco en comparación con masa de paciente) hasta 1000 mg/kg/día, por ejemplo de 1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día o de 1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día. Las composiciones pueden administrarse individualmente a un paciente o pueden administrarse en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas.

25 Tal como se usan en el presente documento, los términos "enfermedad" y "estado" pueden usarse de manera intercambiable o pueden ser diferentes en cuanto a que la afección o estado particular puede no tener un agente causante conocido (de modo que aún no se ha determinado la etiología) y por tanto aún no se reconoce como una enfermedad sino tan sólo como un síndrome o estado indeseable, en el que los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas. Tal como se usa en el presente documento, el término "trastorno" es sinónimo de "estado".

30 Tratamiento de enfermedades y estados

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de SGLT. Tal como se usa en el presente documento, la inhibición de SGLT significa la inhibición exclusivamente de SGLT2, inhibición exclusivamente de SGLT1 o inhibición tanto de SGLT1 como de SGLT2.

35 La invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia. La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por el cotransportador de sodio-D-glucosa.

40 La cantidad inhibidora de SGLT de los compuestos de la invención puede demostrarse mediante los ensayos de SGLT2 y SGLT1 dados a conocer a continuación en el presente documento. Compuestos preferidos de la invención tienen una CI_{50} en el ensayo de SGLT2 de <100 nM, en una realización <30 nM, en una realización <20 nM, en una realización <10 nM, en otra realización <5 nM, y en otra realización <1 nM, y en otra realización <0,5 nM. En otra realización, compuestos preferidos de la invención tienen una CI_{50} en el ensayo de SGLT1 de <10,000 nM, en una realización <1500 nM, en una realización <1000 nM, en una realización <700 nM, en otra realización <500 nM y en otra realización <200 nM.

La presente descripción también proporciona un método de tratamiento de la diabetes que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) a un sujeto que lo necesita.

Los compuestos de la presente invención son útiles como tratamientos tanto profilácticos como terapéuticos para enfermedades o estados relacionados con la inhibición de SGLT-2 y SGLT-1.

50 Enfermedades y estados mediados por el cotransportador de sodio-D-glucosa

La invención es útil para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por el cotransportador de sodio-D-glucosa. Las enfermedades y estados mediados por el cotransportador de sodio-D-glucosa incluyen: trastornos metabólicos, retinopatía, nefropatía, pie diabético, úlceras, macroangiopatías, cetosis o acidosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico (tal como dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidad), dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, tensión arterial alta, insuficiencia cardíaca crónica, edema, hiperuricemia, síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia reducida a la glucosa (también conocida como tolerancia alterada a la glucosa, TAG), diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, enfermedades relacionadas con el índice de masa corporal y la leptina. En una realización, las enfermedades y estados incluyen síndrome metabólico (tal como dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidad), síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia reducida a la glucosa (también conocida como tolerancia alterada a la glucosa, TAG), diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, enfermedades relacionadas con el índice de masa corporal y la leptina. En una realización, la enfermedad o trastorno es tolerancia reducida a la glucosa, diabetes tipo II u obesidad.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser adecuados para prevenir la degeneración de células beta tal como apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas, para mejorar o restaurar la funcionalidad de células pancreáticas, aumentar el número y tamaño de células beta pancreáticas, para su uso como diuréticos o antihipertensores y para la prevención y el tratamiento de insuficiencia renal aguda.

Como aspecto adicional, la descripción se refiere a un método para tratar un trastorno seleccionado de diabetes mellitus tipo I y tipo II, complicaciones de diabetes, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se usa en el presente documento un paciente padece "obesidad" si el paciente muestra al menos uno de:

- un índice de masa corporal (IMC), es decir la masa del paciente (en kg) dividida entre el cuadrado de la altura del paciente (en m), de 30 o más;
- una circunferencia de cintura absoluta de >102 cm en hombres o >88 cm en mujeres;
- una razón de cintura con respecto a cadera >0,9 en hombres o >0,85 en mujeres; o
- un porcentaje de grasa corporal >25% en hombres o >30% en mujeres.

Tal como se usa en el presente documento un paciente padece "diabetes tipo II" si cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de la diabetes (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, 2006), es decir el paciente muestra al menos uno de:

- una glucosa plasmática en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl); o
- una glucosa plasmática venosa $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) 2 horas tras la ingestión de 75 g de carga de glucosa oral.

Tal como se usa en el presente documento un paciente padece "TAG" si cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de TAG (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, 2006), es decir el paciente muestra tanto:

- una glucosa plasmática en ayunas <7,0 mmol/l (126 mg/dl); como
- una glucosa plasmática venosa $\geq 7,8$ y <11,1 mmol/l (200 mg/dl) 2 horas tras la ingestión de 75 g de carga de glucosa oral.

Administración y formulación

General

Para el uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden administrarse como medicamento por vías enteral o parenteral, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, a las vías respiratorias (aerosol), oral, intranasal, rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual). Los compuestos de fórmula (I) deben evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en disolución (a lo largo del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma de dosificación y vía de

administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “excipiente” incluye cualquier componente distinto del/de los compuesto(s) de la invención que puede conferir características funcionales (por ejemplo, control de la velocidad de liberación del fármaco) y/o no funcionales (por ejemplo, adyuvante de procesamiento o diluyente) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables típicos incluyen:

- diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
 - 15 • lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol;
 - aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona;
 - disgregantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
 - absorbentes, colorantes, aromatizantes y/o edulcorantes.
- 20 Está disponible una discusión exhaustiva de excipientes farmacéuticamente aceptables en Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2000, 20ª edición (ISBN: 0683306472).

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Administración oral

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

30 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen masas compactas sólidas, materiales microparticulados sólidos, semisólido y líquido (incluyendo sistemas de múltiples fases o dispersados) tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen materiales multi o nanoparticulados, líquidos (por ejemplo disoluciones acuosas), emulsiones o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenas con líquido); productos masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales/mucoadhesivos.

35 También pueden diseñarse formulaciones adecuadas para la administración oral para suministrar los compuestos de fórmula (I) de una manera de liberación intermedia o de una manera de velocidad sostenida, en los que el perfil de liberación puede retrasarse, pulsarse, controlarse, sostenerse o retrasarse y sostenerse o modificarse de tal manera que se optimiza la eficacia terapéutica de dichos compuestos. En la técnica se conocen medios para suministrar compuestos de una manera de velocidad sostenida e incluyen polímeros de liberación lenta que pueden formularse con dichos compuestos para controlar su liberación.

40 Los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida incluyen polímeros degradables y no degradables que pueden usarse para liberar dichos compuestos mediante difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, goma xantana, polimetacrilatos, poli(óxido de etileno) y polietilenglicol.

45 Las formulaciones líquidas (incluyendo sistemas de múltiples fases y dispersos) incluyen emulsiones, suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden presentarse como cargas en cápsulas blandas o duras (compuestas, por ejemplo, por gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden normalmente un portador, por

ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

5 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de rápida disolución, rápida disgregación, tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents 2001, 11(6): 981-986.

La formulación de comprimidos se comenta en H. Lieberman y L. Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets 1980, vol. 1 (Marcel Dekker, Nueva York).

Administración parenteral

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía parenteral.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en tejido subcutáneo, en músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración incluyen intravenosa, intraarterial, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración incluyen inyector de aguja (incluyendo microaguja), inyector sin aguja y técnicas de infusión.

15 Las formulaciones parenterales son normalmente disoluciones acuosas o aceitosas. Cuando la disolución es acuosa, excipientes tales como azúcares (incluyendo, pero sin limitarse a glucosa, manitol, sorbitol, etc.) sales, hidratos de carbono y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de desde 3 hasta 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una disolución no acuosa estéril o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua libre de pirógenos estéril (WFI).

20 Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables tales como poliésteres (es decir poli(ácido láctico), polilactida, polilactida-co-glicolida, policaprolactona, polihidroxibutirato), poliortoésteres y polianhidridos. Estas formulaciones pueden administrarse mediante incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular o directamente en órganos específicos.

25 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse más fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de disoluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de codisolventes y/o agentes potenciadores de la solubilidad tales como tensioactivos, estructuras de micelas y ciclodextrinas.

30 Administración por inhalación e intranasal

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (solo, como mezcla, por ejemplo, en una combinación seca con lactosa, o como partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, como pulverización para aerosol a partir de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

40 El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una disolución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

45 Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para su administración mediante inhalación (normalmente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante un método de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluidizado, procesamiento por fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

50 Pueden formularse cápsulas (compuestas, por ejemplo, por gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como l-

leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferiblemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- 5 Pueden formularse formulaciones para administración por inhalación/intranasal para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Administración transdérmica

- 10 Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con portador. Los portadores ventajosos incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De manera característica, los dispositivos transdérmicos están en forma de un apósito que comprende un elemento de refuerzo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo a la piel.

15 Terapia de combinación

- 20 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede combinarse de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más de otros compuestos farmacológicamente activos, para su uso en terapia. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de trastornos anteriormente indicados.

- 25 Los agentes terapéuticos que son adecuados para tal combinación incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos tales como metformina, sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma (por ejemplo GI 262570) y antagonistas, moduladores de PPAR-gamma/alfa (por ejemplo KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPPIV (por ejemplo LAF237, MK-431), antagonistas de alfa2, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo exendina-4) o amilina. La lista también incluye inhibidores de proteína tirosinfosfatasa 1, sustancias que afectan a la producción desregulada de glucosa en el hígado, tales como por ejemplo inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, o fructosa-1,6-bisfosfatasa, glicógeno fosforilasa, antagonistas de receptor de glucagón y inhibidores de fosfoenol piruvato carboxicinasa, glicógeno sinatasa cinasa o piruvato deshidrocinasa, agentes hipolipemiantes tales como por ejemplo inhibidores de HMG-CoA-reductasa (por ejemplo simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y los derivados del mismo, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo avasimiba) o inhibidores de la absorción del colesterol tales como, por ejemplo, ezetimiba, sustancias de unión a ácido biliar tales como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores de transporte ileal de ácido biliar, compuestos que aumentan los HDL
- 30 tales como inhibidores de CETP o reguladores de ABC1 o principios activos para tratar la obesidad, tales como sibutramina o tetrahidrolipostatina, dexfenfluramina, axocina, antagonistas del receptor canabinoide, antagonistas del receptor de MCH-1, agonistas del receptor de MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o agonistas de $\beta 3$ tales como SB-418790 o AD-9677 y agonistas del receptor de 5HT2c.

- 40 Además, son adecuadas combinaciones con fármacos para influir sobre la tensión arterial alta, insuficiencia cardiaca crónica o aterosclerosis tales como por ejemplo antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, β -bloqueantes, antagonistas de Ca, antihipertensores que actúan en el sistema central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros o combinaciones de los mismos. Ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II son candesartán-cilexetilo, losartán potásico, mesilato de eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartán, medoxomilo, tasosartán, KT-3-671, GA-01 13, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Preferiblemente se usan antagonistas del receptor de angiotensina II para el tratamiento o la prevención de tensión arterial alta y complicaciones de diabetes, con frecuencia en combinación con un diurético tal como hidroclorotiazida.

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

- 50 Puede usarse una combinación con antagonistas de receptor de GABA, bloqueantes de canales de Na, topiramato, inhibidores de proteína-cinasa C, inhibidores de productos finales de la glicación avanzada o inhibidores de aldosa reductasa para el tratamiento o la prevención de complicaciones de diabetes.

Tales combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en terapia.

Por tanto la presente invención proporciona:

5 El uso de un agente seleccionado del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulínico; ligando de PPAR; agente de sensibilización a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un estado en un sujeto mediado por el cotransportador de sodio-D-glucosa, en el que el agente se administra en combinación con un compuesto según la fórmula (I);

10 El uso de un compuesto según la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un estado en un sujeto mediado por el cotransportador de sodio-D-glucosa, en el que el compuesto se administra en combinación con un agente seleccionado del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulínico; ligando de PPAR; agente de sensibilización a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina, y

15 El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 en combinación con un agente seleccionado del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulínico; ligando de PPAR; agente de sensibilización a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un estado en un sujeto mediado por el cotransportador de sodio-D-glucosa,

en el que las enfermedades o estados pueden ser tal como se describen en el presente documento.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulínico; ligando de PPAR; agente de sensibilización a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; o aspirina. En otra realización, la invención
30 proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y un agente seleccionado del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulínico; ligando de PPAR; agente de sensibilización a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina para su uso simultáneo, separado
35 o secuencial en terapia.

Definiciones químicas

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado completamente saturado, ramificado o no ramificado. Preferiblemente el alquilo comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo.

"Halógeno" o "halo" puede ser fluro, cloro, bromo o yodo.

Un alquilo que contiene el número requerido de átomos de carbono puede estar ramificado o no ramificado. El número requerido de carbonos puede representarse como C₁₋₄, etc.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, saturados o parcialmente insaturados (pero no aromáticos), de 3-7 átomos de carbono. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclohexenilo. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo.

50 General

El término "que comprende" abarca "que incluye" así como "que consiste en", por ejemplo una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo X + Y.

La palabra “sustancialmente” no excluye “completamente”, por ejemplo una composición que está “sustancialmente libre” de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, puede omitirse la palabra “sustancialmente” de la definición de la invención.

El término “aproximadamente” en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, $x \pm 10\%$.

- 5 Siempre que sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

A menos que se mencione explícitamente que un grupo está sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, debe entenderse que el grupo no está sustituido.

- 10 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancias descrito a continuación puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen ninguna sustitución.

Síntesis

- 15 Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se denomina “grupo protector”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en obras de referencia convencionales tales como J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, Londres y Nueva York 1973.

- 20 Sales de compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida en sí misma. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como los hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, usándose preferiblemente cantidades estequiométricas o únicamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Se obtienen sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención de manera habitual, por ejemplo tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, pueden formarse por ejemplo mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores iónicos

- 35 Pueden convertirse sales de manera habitual en los compuestos libres; pueden convertirse sales de metal y amonio, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

- 40 Mezclas de isómeros que pueden obtenerse según la invención pueden separarse de una manera conocida en sí misma en los isómeros individuales; pueden separarse diastereoisómeros, por ejemplo, mediante reparto entre mezclas de disolventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por ejemplo mediante cromatografía de líquidos a media presión sobre una columna de fase inversa, y pueden separarse racematos, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos de formación de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

- 45 Pueden someterse productos intermedios y productos finales a tratamiento final y/o purificarse según métodos convencionales, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procedimientos mencionados anteriormente y a continuación en el presente documento.

- 50 Todas las etapas de procedimiento mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que se conocen en sí mismas, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo en forma

de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo a desde -80 hasta -60°C, a temperatura ambiente, a desde -20 hasta 40°C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos en "etapas adicionales de procedimiento".

Los disolventes de los que pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1 ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el tratamiento final, por ejemplo mediante cromatografía o reparto.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención también se refiere a las formas del procedimiento en las que un compuesto obtenible como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento se usa como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes del procedimiento, o en las que un material de partida se forma en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el procedimiento según la invención se produce en las condiciones de procedimiento y se procesa adicionalmente *in situ*.

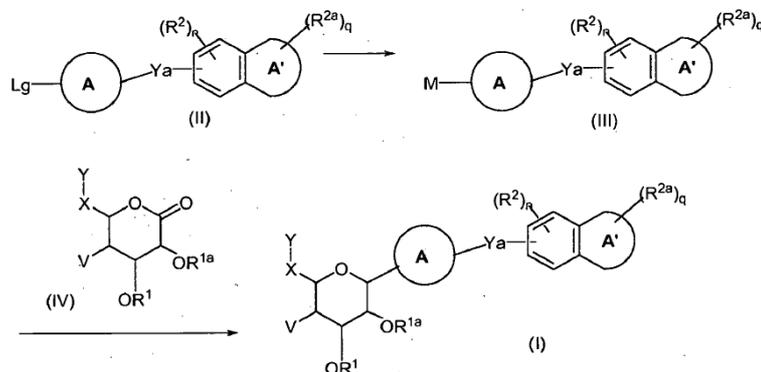
Todos los materiales de partida, elementos estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores usados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están comercialmente disponibles o bien pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica (Houben-Weyl 4^a ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, volumen 21).

Normalmente, los compuestos de fórmula (I), (I-i), (I-ii), (I-iii), (I-iv), (IA), (IIb), (IIc), (II d), (IIe), (II f), (IIg), (IIh) y (IIi), pueden prepararse según los esquemas proporcionados a continuación.

Método de preparación

La invención proporciona, en otro aspecto, un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I). Los esquemas, explicados a continuación, muestran rutas generales para sintetizar compuestos de fórmula (I). En las reacciones descritas en los esquemas a continuación en el presente documento, cualquier grupo reactivo presente, tal como grupos hidroxilo, amino, carbonilo o imino, puede protegerse durante la reacción mediante grupos protectores convencionales tales como trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, bencilo, acetal, cetal, etc., que se escinden de nuevo tras la reacción.

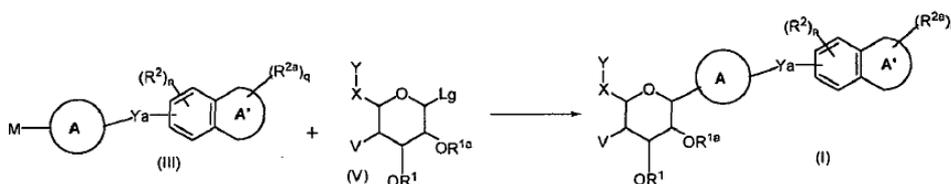
Esquema 1:



5 Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (II), en la que Lg es un grupo saliente tal como halógeno y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento, con alquil-litio o Mg para proporcionar compuestos de fórmula (III) en la que M se selecciona de Li o Mg -halógeno, y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (III) con compuestos de fórmula (IV) en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. El producto intermedio resultante puede deshidroxilarse / desalcoxilarse usando un reactivo tal como trietilsilano y eterato de BF_3 para proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento.

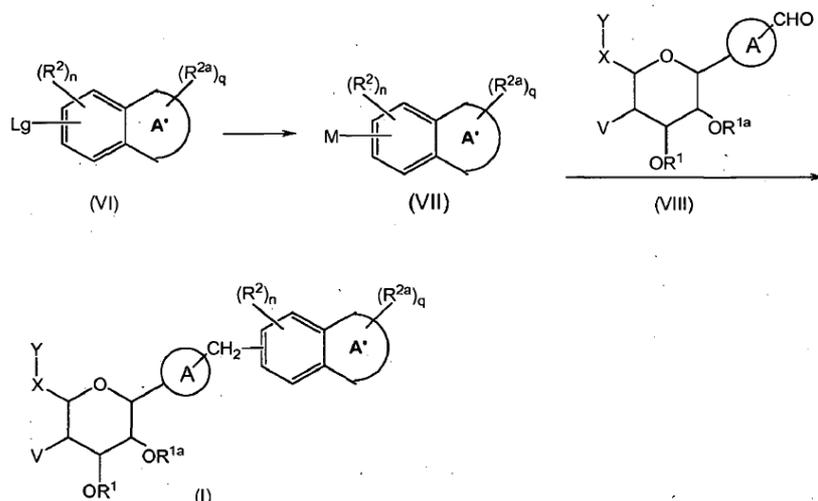
10

Esquema 2:



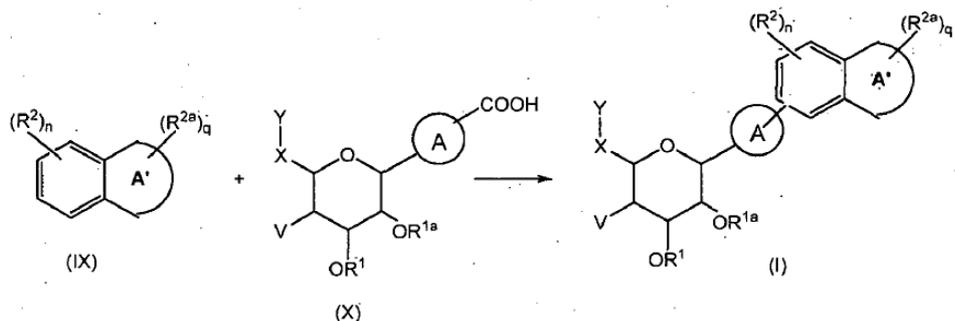
15 Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (III), en la que M se selecciona de Li o Mg -halógeno y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento, con compuestos de fórmula (V) en la que Lg es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o trifluorometanosulfonilo y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento, para proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento.

Esquema 3:



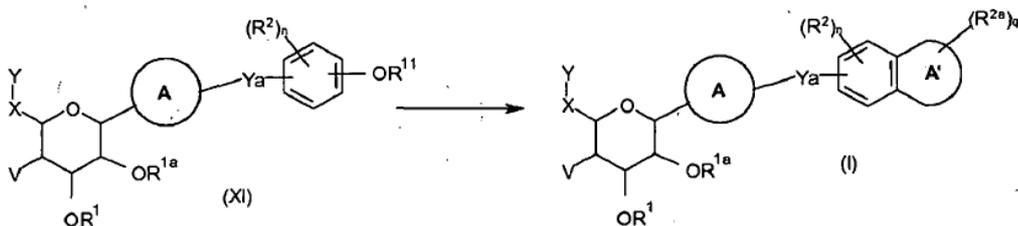
5 Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (VI), en la que Lg es un grupo saliente tal como halógeno y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento, con alquil-litio o Mg para proporcionar compuestos de fórmula (VII) en la que M se selecciona de haluro de Li o Mg y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (VII) con compuestos de fórmula (VIII) en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. El producto intermedio resultante puede deshidroxilarse usando un reactivo tal como trietilsilano y eterato de BF₃ o Pd-C en presencia de atmósfera de hidrógeno para proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento.

Esquema 4:



10 Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (IX) en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento con ácido de fórmula (X) o su cloruro de ácido correspondiente en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido de Lewis seguido por tratamiento de la cetona intermedia trietilsilano y eterato de BF₃ para proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento.

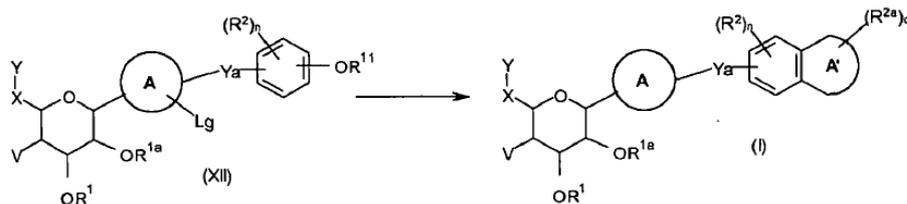
Esquema 5:



20 Pueden ciclarse compuestos de fórmula (XI) en la que R¹¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo, acilo, trifluorometanosulfonylo y todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento usando OR¹¹ para obtener compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A' tiene al menos un átomo de "O" y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de otros compuestos de fórmula (I) mediante métodos bien conocidos por un experto en la técnica.

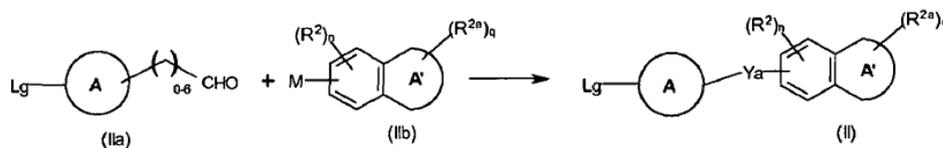
Esquema 6:



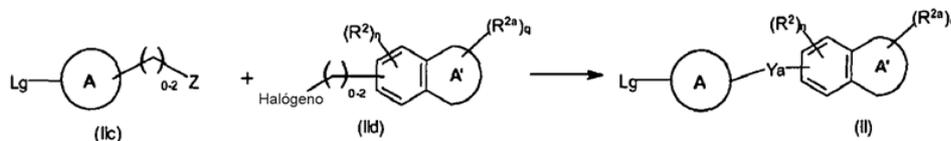
25 Pueden convertirse compuestos de fórmula (XII) en la que Lg es un grupo saliente tal como halógeno o triflato y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento en condiciones de acoplamiento de Suzuki o condiciones de acoplamiento de Buchwald, para obtener compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A

tiene al menos un sustituyente y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. El anillo A' puede formarse o bien antes o bien después de la reacción de acoplamiento de Suzuki a partir de OR¹¹ tal como se mostró en el esquema 5.

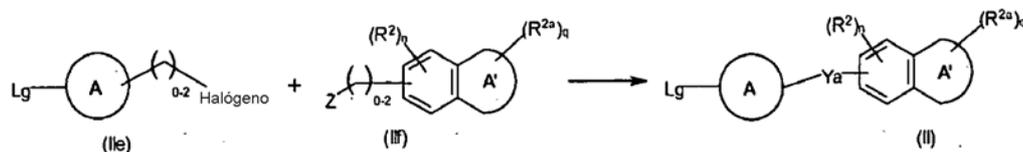
Producto intermedio (II):



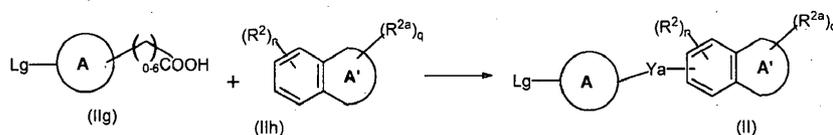
10 Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (IIa), en la que Lg es un grupo saliente tal como halógeno y las demás variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento, con compuestos de fórmula (IIb) en la que M se selecciona de haluro de litio o magnesio y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. El producto intermedio resultante puede deshidroxilarse / desalcoxilarse usando reactivos tales como trietilsilano y eterato de BF₃ o en condiciones de hidrogenación para proporcionar compuestos de fórmula (II) en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento.



15 Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (IIc), en la que Lg es un grupo saliente tal como halógeno, Z se selecciona de OH, NH₂ o SH, y las demás variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento, con compuestos de fórmula (IIb) en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento para proporcionar el producto intermedio (II) en el que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base.



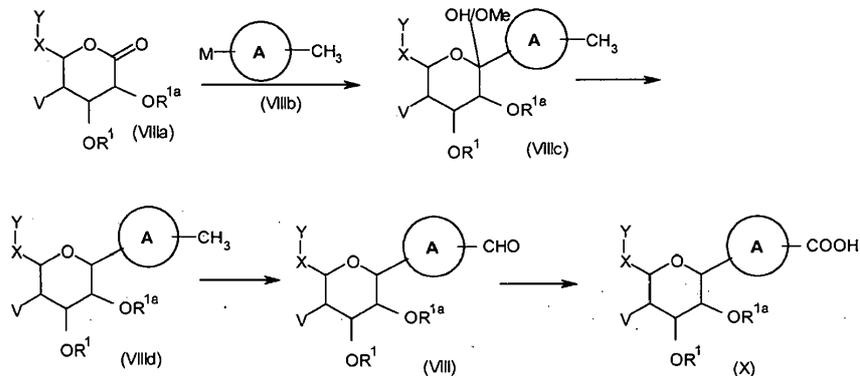
20 Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (Ile) en la que Lg es un grupo saliente tal como halógeno, y los demás símbolos son tal como se definieron anteriormente en el presente documento, con compuestos de fórmula (IIb), en la que Z se selecciona de OH, NH₂ o SH y todos los demás símbolos se definieron anteriormente en el presente documento para proporcionar el producto intermedio (II) en el que los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base.



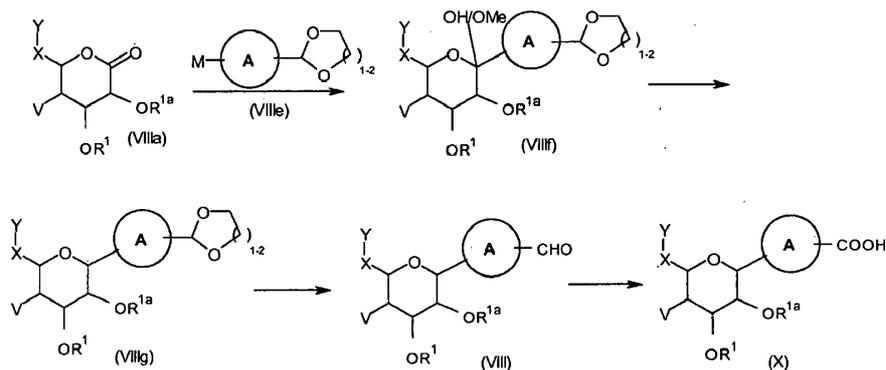
25 Puede hacerse reaccionar ácido carboxílico de fórmula (IIg) o haluro de ácido correspondiente, en la que Lg es un grupo saliente tal como halógeno y el anillo A es tal como se definió anteriormente en el presente documento, con compuestos de fórmula (IIh), en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento, para proporcionar el producto intermedio (II) en el que los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido de Lewis seguido por reducción de la cetona intermedia usando un reactivo tal como trietilsilano y eterato de BF₃ o en condiciones de hidrogenación.

30

Producto intermedio (VIII) y (X)



5 Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (VIIIa) en la que los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento con compuestos de fórmula (VIIIb) en la que M se selecciona de haluro de litio o magnesio, para proporcionar el producto intermedio de fórmula (VIIIc) que puede deshidroxilarse / desalcoxilarse usando un reactivo tal como trietilsilano y eterato de BF_3 o Pd-C en presencia de atmósfera de hidrógeno para proporcionar compuestos de fórmula (VIIId). Pueden oxidarse compuestos de fórmula (VIIId) para proporcionar un aldehído de fórmula (VIII) que puede oxidarse adicionalmente para proporcionar un ácido de fórmula (X). Las oxidaciones pueden llevarse a cabo con procedimientos conocidos en la bibliografía.



10 Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (VIIIa), en la que todos los símbolos se definieron anteriormente en el presente documento, con un cetel de fórmula (VIIIe) en la que M se selecciona de haluro de litio o magnesio, para proporcionar un compuesto de fórmula (VIIIf) que puede deshidroxilarse / desalcoxilarse usando un reactivo tal como trietilsilano y eterato de BF_3 o Pd-C en presencia de atmósfera de hidrógeno para proporcionar compuestos de fórmula (VIIIg). Pueden desprotegerse compuestos de fórmula (VIIIg) para proporcionar un aldehído de fórmula (VIII) que puede oxidarse para proporcionar un ácido de fórmula (X). La oxidación puede llevarse a cabo con procedimientos conocidos en la bibliografía.

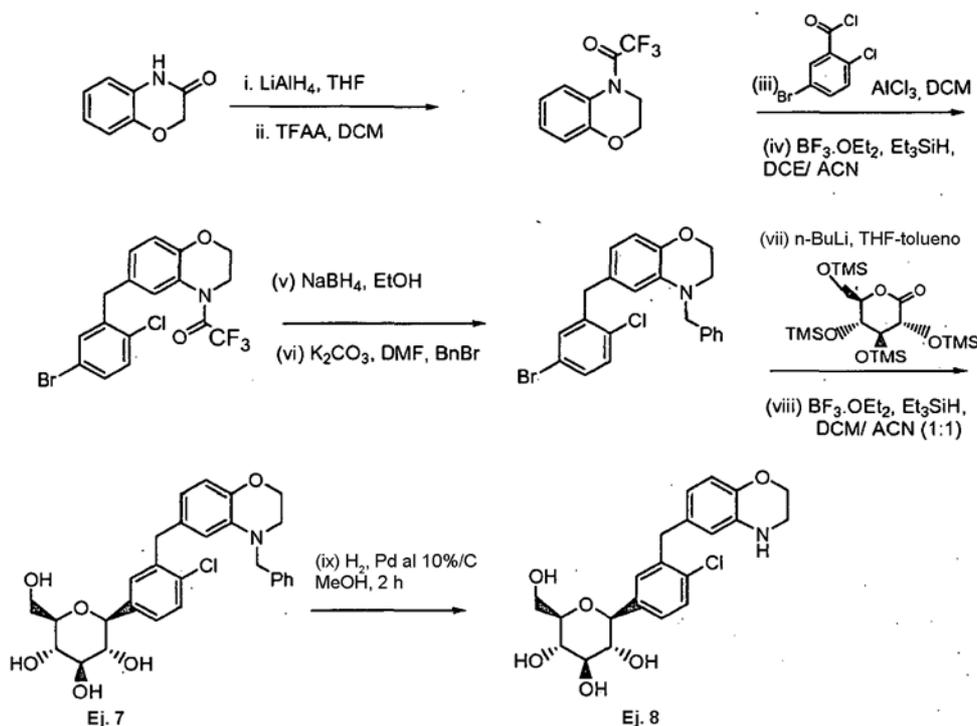
20 Se entenderá que los procedimientos detallados anteriormente y en otras partes en el presente documento son únicamente con fines de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitativos. También puede usarse un procedimiento que usa reactivos y/o condiciones similares o análogos conocidos por un experto en la técnica para obtener un compuesto de la invención.

25 Cualquier mezcla de productos finales o productos intermedios obtenida puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, de una manera conocida, para obtener los productos finales o productos intermedios puros, por ejemplo mediante cromatografía, destilación, cristalización fraccionada, o mediante la formación de una sal si es apropiado o posible en las circunstancias.

30 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida. La estructura de los productos finales, productos intermedios y materiales de partida se confirmó mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (p.f.) y características espectroscópicas, por ejemplo EM y RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 7 y ejemplo 8:



Etapa I. A una suspensión con agitación de LiAlH_4 (7,6 g, 201 mmol) en THF (70 ml) a 0°C se le añadió 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (15 g, 100 mmol) en 30 ml de THF y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Tras enfriar, se extinguió el exceso de LiAlH_4 mediante la adición de acetato de etilo (30 ml) seguido por disolución ac. de NH_4Cl . Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio como resultado benzoxazina (12 g) que se usó como tal para la siguiente etapa.

10 EM (ES) m/z 136 (M+1).

Etapa II. A una disolución enfriada con hielo de benzoxazina (4,5 g, 33,3 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (6,95 ml, 49,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h, después se extinguió mediante la adición de disolución ac. de NaHCO_3 . Se repartió la mezcla entre diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para proporcionar 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (6,5 g).

EM (ES) m/z 232 (M+1).

Etapa III: A una disolución con agitación de ácido 2-bromo-5-clorobenzoico (8 g, 34,0 mmol) en diclorometano (35 ml) se le añadieron DMF (1 ml) y cloruro de oxalilo (3,54 ml, 37,4 mmol) gota a gota a 0°C . Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida para producir cloruro de 2-bromo-5-cloro-benzoilo (8,5 g). Se usó el producto bruto sin purificación adicional.

A una disolución enfriada con hielo de cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo en diclorometano (35 ml) se le añadió 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (6,5 g, 28,1 mmol) en diclorometano (45 ml) seguido por AlCl_3 (5,61 g, 42,2 mmol) en porciones. Tras 2 h, se llevó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se extinguió la reacción vertiéndola sobre hielo triturado. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con NaHCO_3 ac. (100 ml) y agua (100 ml), y se evaporó el disolvente para proporcionar el producto bruto que se recristalizó en acetato de etilo caliente para producir 1-[6-(5-bromo-2-clorobenzoil)-2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (10,0 g).

30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,03 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,48 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 8,42 (s ancho, 1H).

EM (ES) m/z 450 (M+2).

Etapa IV. A una disolución con agitación de 1-[6-(5-bromo-2-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (36 g, 80,35 mmol) en 1,2-dicloroetano:MeCN 1:2 (180 ml) se le añadieron BF₃.OEt₂ (13,2 ml, 104 mmol) y Et₃SiH (26,9 ml, 168,7 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después se extinguió mediante la adición de NaHCO₃ ac. (~200 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 200 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Se purificó el producto bruto obtenido tras la evaporación de disolvente mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 1-[6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (30 g).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 3,96 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,37 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H).

Etapa V: A una disolución con agitación de 1-[6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (8,6 g, 19,8 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió NaBH₄ (1,5 g, 39,0 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se extinguió el exceso de NaBH₄ mediante adición de NH₄Cl ac., y se evaporó el etanol. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua, y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó el producto bruto obtenido tras la evaporación de disolvente mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (6,1 g):

EM (ES) m/z 340 (M+2).

Etapa VI: A una disolución con agitación de 6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (8,0 g, 23,66 mmol) en DMF (35 ml) se le añadieron carbonato de potasio (6,53 g, 47,3 mmol) y bromuro de bencilo (4,33 ml, 35,50 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 8 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de agua enfriada con hielo (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 X 30 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secaron sobre sulfato de sodio. Se separó por filtración el sulfato de sodio y se concentró el filtrado para dar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 4-bencil-6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (7,0 g).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,24 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 6:40 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,0, Hz, 1H), 7,20-7,36 (m, 8H).

EM (ES) m/z 430 (M+2).

Etapa VII: A una disolución con agitación de 4-bencil-6-(5-bromo-2-cloro-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (7,0 g, 16,3 mmol) en THF-tolueno 1:2 (40 ml) se le añadió una disolución 1,6 M de n-BuLi en hexanos (10,46 ml, 16,35 mmol) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y después se transfirió a una disolución con agitación de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano (7,62 g, 16,35 mmol) en tolueno (25 ml) a -78°C. Tras agitar durante 1 h, se añadió ácido metanosulfónico 0,6 N en metanol (70 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a temperatura ambiente, después se extinguió mediante la adición de una disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio (~25 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 X 100 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-cloro-fenil]-6-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (5,0 g).

Ejemplo de referencia 7: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-clorofenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Etapa VIII: A una disolución con agitación de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-cloro-fenil]-6-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (5,0 g, 9,24 mmol) en una mezcla de acetoneitrilo-diclorometano 1:1 (40 ml) se le añadieron complejo de dietileterato de trifluoruro de boro (2,34 ml, 18,48 mmol) y trietilsilano (5,95 ml, 36,9 mmol) a -5°C. Tras agitar durante 4 h a la misma temperatura, se extinguió la reacción con disolución ac. saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). Se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida, y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (2 X 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para producir (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-cloro-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (3,5 g).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,20-3,50 (m, 6H), 3,68 (dd, J = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,03 (d, J =

9,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,57 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,15-7,62 (m, 8H).

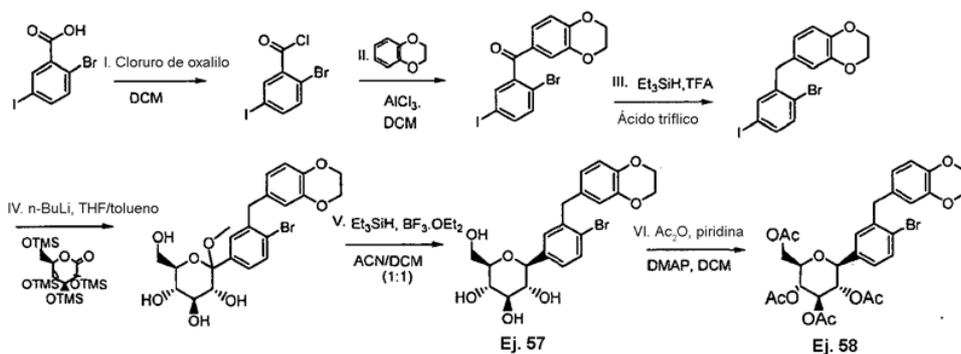
EM (ES) m/z 511,8 (M+1).

5 **Ejemplo 8: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol**

Etapa IX: A una disolución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-cloro-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (2,4 g, 4,68 mmol) en metanol (15 ml) se le añadieron paladio al 10% sobre carbón (240 mg) y 0,05 ml de HCl conc. Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h, después se filtró a través de un lecho de Celite (que se lavó con metanol). Se concentró el filtrado resultante para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (1,6 g).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,24-3,34 (m, 2H), 3,35-3,49 (m, 4H), 3,69 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (ABq, J = 15,2 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 6,42-6,50 (m, 2H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 57 y ejemplo de referencia 58:**



Etapa I: A una disolución con agitación de ácido 2-bromo-5-yodobenzoico (25,0 g, 76,48 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (10,3 ml, 114,74 mmol) a 0°C seguido por DMF (0,9 ml). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida para producir cloruro de 2-bromo-5-yodo-benzoilo (26,4 g). Se usó el producto bruto para la siguiente etapa inmediatamente.

Etapa II: A una disolución con agitación de cloruro de 2-bromo-5-yodo-benzoilo (26,4 g, 76,56 mmol) en diclorometano (250 ml) se le añadió benzo(1,4)-dioxano (10,41 g, 76,26 mmol) a 0°C. A esta mezcla de reacción, se le añadió AlCl₃ (40,78 g, 305,47 mmol) en porciones. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en hielo triturado. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (500 ml X 2). Se combinaron las fases de diclorometano y se lavaron con agua (200 ml), disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml X 2), y salmuera (200 ml), después se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se trituró el producto sólido con hexanos, y se secó el producto triturado a vacío para producir (2-bromo-5-yodo-fenil)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-metanona (30 g).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 4,29-4,37 (m, 4H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18-7,19 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapa III: A una disolución con agitación de (2-bromo-5-yodo-fenil)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-metanona (30,0 g, 67,4 mmol) en ácido trifluoroacético (100 ml) se le añadió trietilsilano (86,2 ml, 539,3 mmol) seguido por ácido trifluoroacético (6,0 ml, 67,42 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 25 min a temperatura ambiente, se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida. Se llevó el residuo resultante a acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml X 2), agua (200 ml), y salmuera (200 ml), después se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (26,5 g).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 3,90 (s, 4H), 4,2 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Etapa IV: A una disolución con agitación de 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (26,5 g, 61,47 mmol) en THF:tolueno 2:1 (300 ml) se le añadió una disolución 1,6 M de n-BuLi en hexanos (42,3 ml, 67,62 mmol) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, y después se transfirió a una disolución con agitación de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano (28,69 g, 61,47 mmol) en tolueno (100 ml) a -78°C. Tras agitar durante 1 h, se añadió ácido metanosulfónico 0,6 N en metanol (265 ml) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción mediante la adición de disolución ac. de NaHCO₃ (~75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml X 3), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir (3R,4S,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahydro-piran-3,4,5-triol (28,4 g).

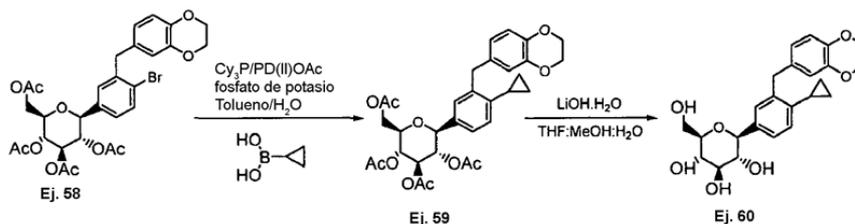
10 **Ejemplo 57: (3R,4R,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahydro-piran-3,4,5-triol**

Etapa V: A una disolución con agitación de (3R,4S,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahydro-piran-3,4,5-triol (28,4 g, 57,1 mmol) en acetonitrilo-diclorometano 1:1 (250 ml) se le añadieron trietilsilano (36,5 ml, 228,4 mmol) y complejo de dietileterato de trifluoruro de boro (14,1 ml, 114,2 mmol) a 10°C. Tras agitar durante 4 h a 10°C, se extinguió la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (~100 ml). Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 X 150 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para producir (3R,4R,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahydro-piran-3,4,5-triol (28,4 g). Se usó el producto bruto para la siguiente reacción sin purificación.

20 **Ejemplo de referencia 58: acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil) fenil]tetrahidropirano-2-il]metilo**

Etapa V: A una disolución con agitación de (3R,4R,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahydro-piran-3,4,5-triol (28,4 g, 60,81 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadieron piridina (40 ml, 486,5 mmol), anhídrido acético (50 ml, 486,5 mmol) y DMAP (740 mg, 6,08 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 h, se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida. Se llevó el residuo resultante a acetato de etilo (500 ml) y se lavó con HCl 1 N (200 ml X 2) seguido por salmuera (200 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se disolvió el compuesto bruto resultante en etanol (320 ml) a 65°C y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba. Se filtró el sólido de color amarillo claro formado y se lavó con etanol frío (150 ml) seguido por hexano (200 ml) para obtener polvo de acetato de [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)fenil]tetrahidropirano-2-il]metilo (22,5 g, pureza del 98%).

Ejemplo de referencia 59 y ejemplo 60:



35 **Ejemplo de referencia 59: éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-tetrahydro-piran-2-ilmetílico del ácido acético**

Etapa I: A una disolución con agitación de éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-tetrahydro-piran-2-ilmetílico del ácido acético (10,0 g, 15,74 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadieron triciclohexilfosfina (1,76 g, 6,29 mmol), una disolución de fosfato de potasio tribásico (13,3 g, 62,9 mmol) en agua (15 ml) y ácido ciclopropilborónico (4,06 g, 47,2 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción durante 45 min, después se añadió acetato de paladio (II) (529 mg, 2,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante la noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, y se lavó el Celite con acetato de etilo (200 ml). Se separó la fase orgánica del filtrado y se lavó con agua (100 ml) seguido por salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar producto bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna para producir éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-tetrahidropirano-2-ilmetílico del ácido acético (7,25 g, pureza del 98%) y se recristalizó en etanol absoluto para dar un sólido blanco (5,25 g, pureza >99%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,62 (m, 2H), 0,84-0,86 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,77-1,80 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,99-4,10 (ABq, J = 15,6 Hz, 2H), 4,14 (dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz, 1H),

4,22 (s, 4H), 4,26 (d, J = 12,4 Hz, 4,8 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,57-6,59 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 7,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H).

EM (ES) m/z 597,3 (M+1).

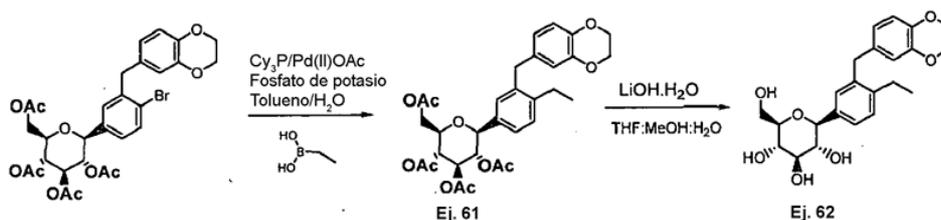
5 Ejemplo 60: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Etapa II: A una disolución con agitación de éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-ilmetílico del ácido acético (10,5 g, 17,61 mmol) en metanol:THF:agua 3:2:1 (120 ml) se le añadió hidróxido de litio (813 mg, 19,37 mmol). Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida. Se llevó el residuo resultante a acetato de etilo (150 ml) y se lavó con salmuera (75 ml), salmuera que contenía 10 ml de KHSO₄ acuoso al 5% (75 ml) y salmuera (20 ml) de nuevo, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (7,25 g).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,53-0,56 (m, 2H), 0,81-0,86 (m, 2H), 1,80-1,82 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 4H), 3,67 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,99-4,09 (m, 3H), 4,17 (s, 4H), 6,58-6,62 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H).

EM (ES) m/z 446,2 (M+18).

Ejemplo de referencia 61 y ejemplo 62:



20

Ejemplo de referencia 61: Éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-ilmetílico del ácido acético

Etapa I: A una disolución con agitación de éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-ilmetílico del ácido acético (10,0 g, 15,74 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron triciclohexilfosfina (1,76 g, 6,29 mmol), una disolución de fosfato de potasio tribásico (13,3 g, 62,9 mmol) en agua (15 ml) y ácido etilborónico (3,4 g, 47,2 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción durante 45 min, después se añadió acetato de paladio (II) (529 mg, 2,3 mmol). Tras someter a reflujo durante la noche, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 X 200 ml), se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para producir éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-ilmetílico del ácido acético (5,4 g).

25

30

Ejemplo 62: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-4-etil-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Etapa II: A una disolución con agitación de éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-ilmetílico del ácido acético (9,3 g, 15,9 mmol) en metanol:THF:agua 3:2:1 (170 ml) se le añadió hidróxido de litio (764 mg, 19,1 mmol). Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida. Se llevó el residuo resultante a acetato de etilo (150 ml) y se lavó con salmuera (75 ml), salmuera que contenía 5 ml de KHSO₄ acuoso al 5% (75 ml) y salmuera (20 ml) de nuevo, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-4-etil-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (6,5 g).

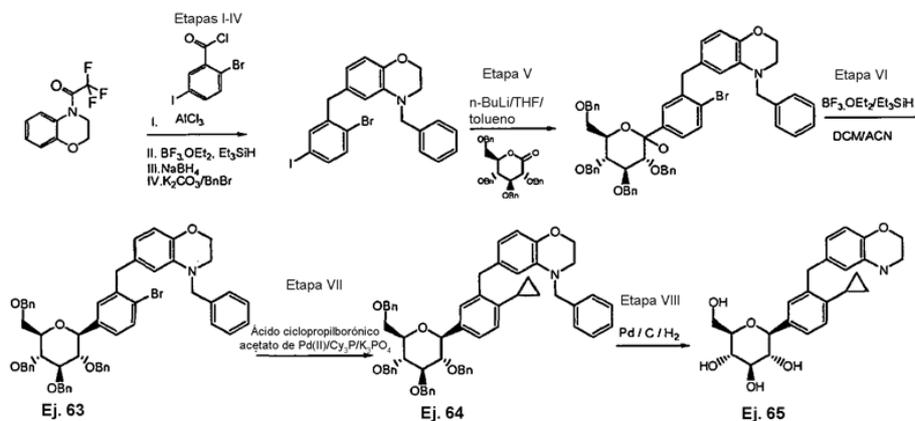
35

40

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,34-3,50 (m, 4H), 3,68 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 3,85-3,91 (m, 3H), 4,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 4H), 6,53-6,58 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H).

EM (ES) m/z 434,2 (M+18).

Ejemplos de referencia 63, 64 y ejemplo 65:



Etapa I. A una disolución con agitación de 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (9,2 g, 39,77 mmol) en diclorometano (70 ml) se le añadió cloruro de 5-yodo-2-bromobenzóilo (13,7 g, 39,77 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C seguido por adición de $AlCl_3$ (13,3 g, 99,41 mmol). Tras 3 h, se llevó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se extinguió la reacción vertiéndola sobre hielo triturado y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (100 x 2 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con bicarbonato de sodio ac. (20 ml) y agua (20 ml), después se concentraron para producir 6-(2-bromo-5-yodo-benzóilo)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (16,1 g).

EM (ES) m/z: 539,7 [$M(^{79}Br) + 1$], 541,7 [$M(^{81}Br) + 1$].

Etapa II. A una disolución con agitación de 6-(2-bromo-5-yodo-benzóilo)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (16,0 g, 29,252 mmol) en 1,2-dicloroetano/MeCN (mezcla 1:2, 60 ml) se le añadieron trietilsilano (9,9 ml, 62,43 mmol) y complejo de dietileterato de trifluoruro de boro (4,9 ml, 38,51 mmol) simultáneamente a -10°C. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se calentó la reacción a 50°C durante 3 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de bicarbonato de sodio ac. (50 ml). Se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida, y se extrajo el residuo resultante con acetato de etilo (2X100 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 1-[6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (12,1 g).

EM (ES) m/z 544,7 (M+18).

Etapa III. A una disolución con agitación de 1-[6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-2,2,2-trifluoroetanona (12,0 g, 22,81 mmol) en metanol (100 ml) y THF (20 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,73 g, 45,62 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se extinguió el exceso de borohidruro de sodio mediante adición de HCl 1 N. Se evaporó el metanol y se repartió el residuo entre diclorometano y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, después se concentró para producir el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (9,45 g).

EM (ES) m/z: 429,8 [$M(^{79}Br) + 1$], 431,8 [$M(^{81}Br) + 1$].

Etapa IV. A una disolución con agitación de 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (9,4 g, 21,86 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron carbonato de potasio (6,04 g, 43,71 mmol), bromuro de bencilo (3,2 ml, 26,23 mmol) y se calentó la mezcla hasta 50°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió mediante la adición de agua (100 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, después se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 4-bencil-6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (10,5 g).

EM (ES) m/z: 519,8 [$M(^{79}Br) + 1$], 521,8 [$M(^{81}Br) + 1$].

Etapa V. A una disolución con agitación de 4-bencil-6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (2,0 g, 3,85 mmol) en THF (20 ml) se le añadió n-butil-litio (2,4 ml, 3,85 mmol) a -78°C y se agitó la mezcla durante 1 h. Esto se transfirió a una disolución de 2,3,4,6-tetrakis-O-(bencil)-D-glucopirranona (2,07 g, 3,85 mmol) en THF (18 ml) a -78°C. Tras agitar durante 1 h, se extinguió la reacción con cloruro de amonio sat. (20 ml), y se extrajo la

mezcla resultante con acetato de etilo (2 X20 ml), se levó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir (3R,4S,5R,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-bromo-fenil]-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-tetrahidropiran-2-ol (1,62 g).

5 EM (ES) m/z: 931,9 [M(⁷⁹Br) +1], 934,0 [M(⁸¹Br) +1].

Ejemplo de referencia 63: 4-bencil-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-tetrahidropiran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

10 Etapa VI. A una disolución con agitación de (3R,4S,5R,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-bromo-fenil]-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-tetrahidropiran-2-ol (1,60 g, 1,72 mmol) en una mezcla de acetonitrilo-diclorometano (mezcla 3:1, 7 ml) se le añadió trietilsilano (0,82 ml, 5,15 mmol) seguido por complejo de dietileterato de trifluoruro de boro (0,42 ml, 3,43 mmol) a -30°C. Tras agitar durante 2 h a 0°C, se extinguió la reacción con bicarbonato de sodio ac. (4 ml). Se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida, y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (2 X 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, después se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna para producir 4-bencil-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-tetrahidropiran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (1,10 g).

15 EM (ES) m/z: 917,1 [M(⁷⁹Br) +1], 919,1 [M(⁸¹Br) +1].

Ejemplo de referencia 64: 4-bencil-6-[2-ciclopropil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetiltetrahidropiran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

20 Etapa VII. A una disolución con agitación de 4-bencil-6-[2-bromo-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-tetrahidropiran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,35 g, 0,38 mmol) en tolueno:agua (mezcla 10:1, 10 ml) se le añadieron ácido ciclopropilborónico (49,2 mg, 0,5731 mmol), triciclohexilfosfina (26,7 mg, 0,0955 mmol) y fosfato de potasio (0,28 g, 1,34 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción durante 45 min, después se añadió acetato de paladio (II) (8,5 mg, 0,03821 mmol). Tras calentar durante la noche a 100°C, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 X 25 ml), se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para producir 4-bencil-6-[2-ciclopropil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-tetrahidropiran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (317 mg). Se llevó el producto a la siguiente etapa sin caracterización.

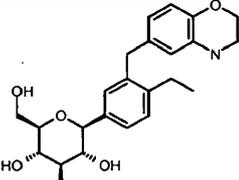
30 **Ejemplo 65: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidropiran-3,4,5-triol**

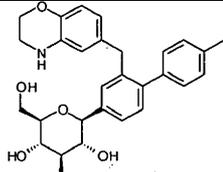
35 Etapa VIII. A una disolución de 4-bencil-6-[2-ciclopropil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-tetrahidropiran-2-il)-bencil]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (0,42 g, 0,4783 mmol) en THF (4,7 ml) se le añadieron paladio al 10% sobre carbón (80 mg), 0,1 ml de HCl conc. seguido por metanol (4,7 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa para producir (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidropiran-3,4,5-triol (34 mg).

40 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,53-0,57 (m, 2H), 0,82-0,86 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 1H), 3,27 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,43-3,47 (m, 3H), 3,68 (dd, J = 12,0 Hz, 5,6 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,99 (Abq, J = 15,6 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 6,39-6,41 (m, 2H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H).

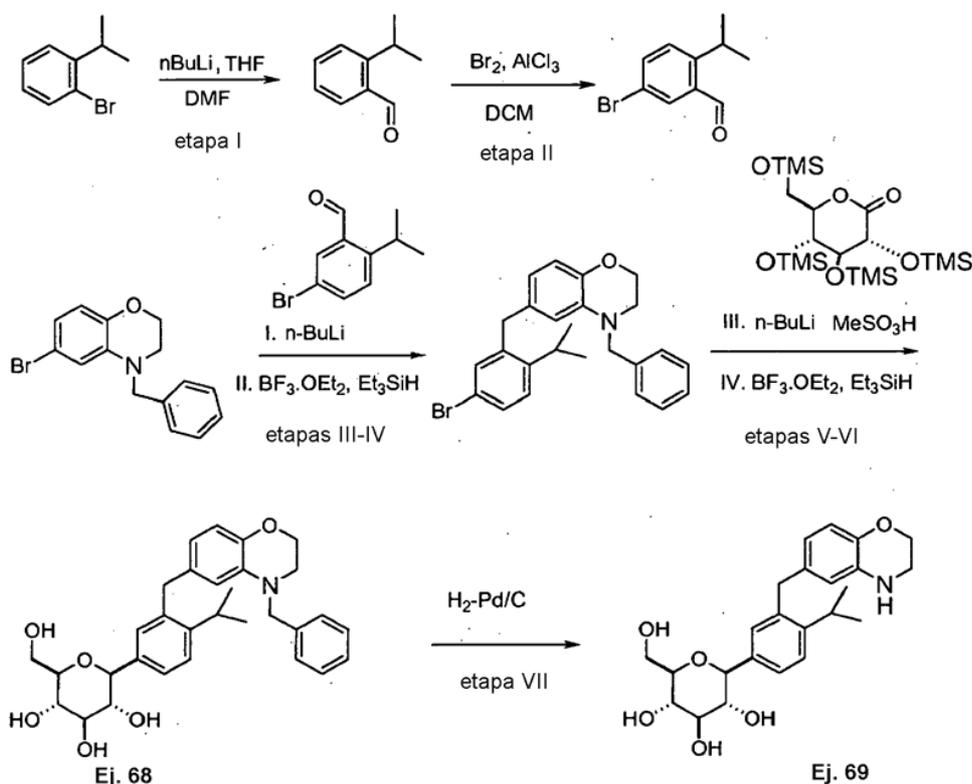
EM (ES) m/z 428,1 (M+1).

Se preparó el siguiente ejemplo usando los procedimientos descritos para los ejemplos 63-65.

N.º de ejemplo	Estructura/nombre IUPAC	Datos espectrales
66		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,26-3,48 (m, 6H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 3H), 4,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 6,34-6,37 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H),

N.º de ejemplo	Estructura/nombre IUPAC	Datos espectrales
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-etilfenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H). EM (ES) m/z 416,4 (M+1).
Ejemplo de referencia 67	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4'-metil-bifenil-4-il]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol	¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 2,36 (s, 3H), 3,26 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,37-3,45 (m, 5H), 3,65-3,80 (m, 3H), 3,88 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 6,18 (dd, J = 8,1 Hz, 1,7 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H). EM (ES) m/z 4478,2 (M+1).

Ejemplo de referencia 68 y ejemplo 69:



Etapa I: A una disolución de 2-bromoisopropil-benceno (2,0 g, 10,0 mmol) en THF seco (20 ml), se le añadió $n\text{BuLi}$ (1,6 M en hexano) (6,9 ml, 11,05 mmol) a -78°C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Se añadió DMF (0,9 g, 12,0 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante media hora, después se dejó agitar a 0°C durante 15 min. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3X30 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para proporcionar 2-isopropil-benzaldehído (1,4 g).

5

Etapa II: Se añadió una disolución de 2-isopropil-benzaldehído (1,5 g, 10,13 mmol) en DCM (10 ml) a una disolución de AlCl_3 (2,6 g, 20,26 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C seguido por adición de una disolución diluida de Br_2 (0,67 ml, 13,1 mmol, en 20 ml de DCM) a la mezcla de reacción. Se agitó la disolución a 0°C durante 6 horas, después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se basificó la mezcla de reacción usando bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (30X2 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se obtuvo el producto bruto mediante evaporación del disolvente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando el 1% de EtOAc en hexano para proporcionar 5-bromo-2-isopropilbenzaldehído (800 mg).

10

15

Etapa III: A una disolución de 4-bencil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (1,5 g, 4,93 mmol) en THF (20 ml) se le añadió n -butil-litio 1,6 M en hexanos (3,0 ml, 74,93 mmol) a -78°C . Se agitó la reacción durante 30 min,

después se transfirió a una disolución con agitación de 5-bromo-2-isopropilbenzaldehído (1,12 g, 4,93 mmol) en THF (15 ml) a -78°C. Tras agitar durante 30 min, se extinguió la reacción mediante la adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 X 30 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), después se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en columna de alúmina neutra para dar (4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-(5-bromo-2-isopropil-fenil)-metanol (1,3 g).

Etapa IV: A una disolución enfriada con hielo de (4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-(5-bromo-2-isopropil-fenil)-metanol (1,3 g, 2,87 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió Et₃SiH (4,8 ml, 5,70 mmol) seguido por BF₃.OEt₂ (0,74 ml, 5,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, después se extinguió mediante la adición de NaHCO₃ ac. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 x 30 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Se purificó el producto bruto obtenido tras la evaporación del disolvente mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 4-bencil-6-(5-bromo-2-isopropil-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (1,0 g).

Etapa V: A una disolución con agitación de 4-bencil-6-(5-bromo-2-isopropil-bencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (1,0 g, 2,29 mmol) en THF-tolueno (15 ml de mezcla 1:2) se le añadió una disolución 1,6 M de n-BuLi en hexanos (1,40 ml, 1,40 mmol) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min, después se transfirió a una disolución con agitación de 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopirano (1,0 g, 2,29 mmol) en tolueno (10 ml) a -78°C. Tras agitar durante 40 min, se añadió ácido metanosulfónico 0,6 N en metanol (10 ml) y se agitó la reacción durante 20 h a temperatura ambiente, después se extinguió mediante la adición de NaHCO₃ ac. saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 X 20 ml), y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir (3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (600 mg).

Ejemplo de referencia 68: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Etapa VI: A una disolución con agitación de (3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (600 mg, 1,09 mmol) en una mezcla de acetonitrilo-dicloroetano (mezcla 1:1, 10 ml) se le añadieron trietilsilano (0,7 ml, 4,4 mmol) y complejo de dieterato de trifluoruro de boro (0,27 ml, 2,18 mmol) a -20°C. Tras agitar durante 4 h a 0°C, se extinguió la reacción con disolución ac. saturada de NaHCO₃ (8 ml). Se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida; se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 X 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna para producir (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (520 mg).

Ejemplo 69: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Etapa VII: A una disolución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-bencil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (520 mg, 1,0 mmol) en metanol (5 ml) se le añadieron paladio al 10% sobre carbón (150 mg), 0,05 ml de HCl conc. y se agitó la mezcla a presión de globo de hidrógeno durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, y se lavó el Celite con metanol. Se concentró el filtrado resultante para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-4-isopropil-fenil]-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (70 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,06 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 3,10-3,180 (m, 1H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,34-3,48 (m, 4H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 3H), 4,07 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 4,11-4,13 (m, 2H), 6,32 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H). EM (ES) m/z 430,3 (M+1).

El efecto inhibitor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, SGLT1 y SGLT2, de compuestos de fórmula I puede demostrarse usando los siguientes procedimientos de prueba.

La capacidad de las sustancias para inhibir la actividad de SGLT-2 puede demostrarse en una configuración de prueba en la que se transfecta de manera estable una línea celular CHO-K1 (n.º de ATCC CCL 6 1) o alternativamente una línea celular HEK293 (n.º de ATCC CRL-1573) con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, número de registro de EMBL L36849) que contiene el ADNc para la secuencia codificante del cotransportador de sodio-glucosa 2 humano (n.º de registro de Genbank NM_003041) (CHO-hSGLT2 o HEK-hSGLT2). Estas líneas celulares transportan alfa-metil-glucopiranosido marcado con ¹⁴C (¹⁴C-AMG, Amersham) al interior de la célula de una manera dependiente de sodio.

5 El ensayo de SGLT-2 se lleva a cabo de la siguiente manera: se cultivan células CHO-hSGLT2 en medio F12 de Ham (BioWhittaker) con suero de ternero fetal al 10% y zeocina 250 µg/ml (Invitrogen), y se cultivan células HEK293-hSGLT2 en medio DMEM con suero de ternero fetal al 10% y zeocina 250 µg/ml (Invitrogen). Se desprenden las células de los frascos de cultivo lavando dos veces con PBS y tratando posteriormente con tripsina/EDTA. Tras la adición de medio de cultivo celular se centrifugan las células, se resuspenden en medio de cultivo y se cuentan en un contador celular Casy. Después se siembran 40.000 células por pocillo en una placa blanca de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina y se incuban durante la noche a 37°C, CO₂ al 5%. Se lavan dos veces las células con 250 µl de tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hanks, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgSO₄ 1,2 mM y HEPES 10 mM (pH 7,4), 50 µg/ml de gentamicina). Entonces se añaden 10 250 µl de tampón de ensayo y 5 µl de compuesto de prueba a cada pocillo y se incuban la placa durante 15 minutos más en la incubadora. Se usan 5 µl de DMSO al 10% como control negativo. Se comienza la reacción mediante adición de 5 µl de ¹⁴C-AMG (0,05 µCi) a cada pocillo. Tras una incubación de 2 horas a 37°C, CO₂ al 5%, se lavan las células de nuevo con 250 µl de PBS (200C) y después se someten a lisis mediante la adición de 25 µl de NaOH 0,1 N (5 min a 37°C). Se añaden 200 µl de MicroScint20 (Packard) a cada pocillo y se continúa la incubación durante 15 20 min más a 37°C. Tras esta incubación se mide la radiactividad del ¹⁴C-AMG absorbido en un instrumento Topcount (Packard) usando un programa de centelleo de ¹⁴C.

Para determinar la selectividad con respecto a SGLT1 humano se configura una prueba análoga en la que se expresa el ADNc para hSGLT1 (n.º de registro de Genbank NM000343), en lugar del ADNc para hSGLT2, en células CHO-K1 o HEK293.

20 Los compuestos según la invención pueden tener por ejemplo valores de CE₅₀ inferiores a 1000 nM, particularmente inferiores a 100 nM, lo más preferiblemente inferiores a 10 nM. Se evaluaron los compuestos del título de los ejemplos anteriores en el ensayo descrito anteriormente y los resultados de los mismos se recopilan en la tabla 1.

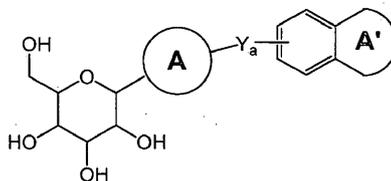
TABLA 1

Número de ejemplo	CI ₅₀ para SGLT2, nM (n = 1-4)	CI ₅₀ para SGLT1, nM (n = 1-4)
8	0,25	725
60	2,2	9
62	0,5	22
65	2,7	170
66	0,9	100
69	1,2	37

25 Puede observarse que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de SGLT y por tanto útiles en el tratamiento de enfermedades y estados mediados por SGLT tales como los trastornos metabólicos dados a conocer en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (V):



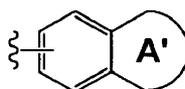
(V)

en la que:

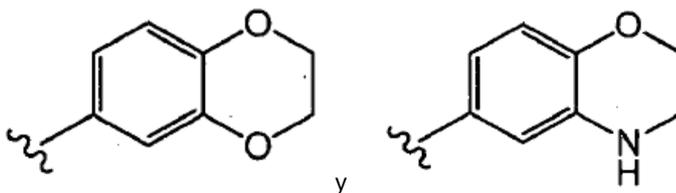
5 el anillo A es fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇;

en la que Y_a está situado en meta con respecto al anillo de tetrahidropirano y el sustituyente está situado en para con respecto al anillo de tetrahidropirano;

la estructura representada por la siguiente fórmula:

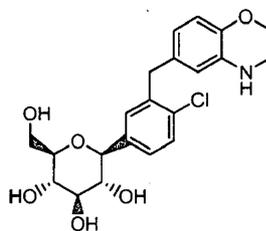


10 se selecciona del grupo que consiste en:



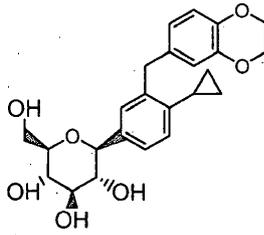
e Y_a es CH₂.

2. Compuesto según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:



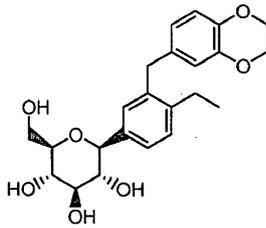
15 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:



5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

10 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes.

8. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que la diabetes es diabetes tipo I.

9. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que la diabetes es diabetes tipo II.

15 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la obesidad.

20 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por el cotransportador de sodio-D-glucosa en un mamífero, en el que la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en diabetes, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia, obesidad, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidad.

25 12. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (V) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulínico; ligando de PPAR; agente de sensibilización a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; o aspirina.

30 13. Producto que comprende un compuesto de fórmula (V) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un agente seleccionado del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando de receptor de sulfonilurea insulínico; ligando de PPAR; agente de sensibilización a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.