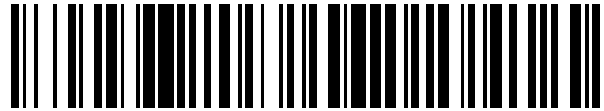


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 439**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/01** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2006 E 06712450 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 1852439**

54 Título: **Derivado espiroquetal y uso del mismo como medicamento para la diabetes**

30 Prioridad:

**28.01.2005 JP 2005020901**

**16.06.2005 JP 2005176690**

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

**22.04.2016**

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)**  
**5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku**  
**Tokyo, 115-8543, JP**

72 Inventor/es:

**KOBAYASHI, TAKAMITSU;**  
**SATO, TSUTOMU y**  
**NISHIMOTO, MASAHIRO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 567 439 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****Derivado espiroquetel y uso del mismo como medicamento para la diabetes****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados espiroquetales farmacéuticamente útiles, a profármacos de los mismos y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Concretamente, la presente invención se refiere a derivados espiroquetales y profármacos de los mismos y sales de los mismos, que son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para enfermedades inducidas por hiperglucemia tales como la diabetes incluyendo la diabetes mellitus insulino dependiente (diabetes tipo I) y la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo II), complicaciones diabéticas y la obesidad, debido a su capacidad de inhibir el cotransportador de  $\text{Na}^+$ -glucosa tipo 2 (SGLT2).

**15 Técnica anterior**

En los últimos años, el número de pacientes diabéticos se ha incrementado debido a las dietas occidentalizadas y una falta crónica de ejercicio, etc. En pacientes con diabetes, la hiperglucemia crónica provoca reducciones tanto en la secreción de insulina como en la sensibilidad a la insulina, que a su vez ocasionará la elevación de los niveles de glucosa en sangre y conducirá a la exacerbación de los síntomas. Los fármacos utilizados convencionalmente como agentes terapéuticos para la diabetes incluyen biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa y agentes que mejoran la resistencia a la insulina. Sin embargo, se ha informado sobre efectos secundarios adversos de estos fármacos; por ejemplo, acidosis láctica para las biguanidas, hipoglucemia para las sulfonilureas, y diarrea para los inhibidores de glucosidasa. Ahora se desea intensamente desarrollar agentes terapéuticos para la diabetes que dependan de un nuevo mecanismo de acción que sea diferente de los propuestos clásicamente.

Se informa de que la Floridzina, un derivado de glucosa de origen natural, produce un efecto hipoglucémico por medio de la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio tipo 2 (SGLT2) presente en el sitio S1 de los túbulos proximales renales que da como resultado la inhibición de la reabsorción excesiva de glucosa en el riñón y la aceleración de la excreción de glucosa (véase el Documento no de Patente 1). Hasta ahora, se han llevado a cabo un número creciente de estudios para el desarrollo de agentes terapéuticos para la diabetes que dependen de la inhibición de SGLT2.

Por ejemplo, se informa sobre compuestos utilizados como inhibidores de SGLT2 en el documento JP 2000-080041 A (Documento de Patente 1), la Publicación Internacional Núm. WO01/068660 (Documento de Patente 2), la Publicación Internacional Núm. WO04/007517 (Documento de Patente 3) etcétera. Sin embargo, la floridzina y los compuestos descritos en estas solicitudes de patente tienen el problema de que, cuando se administra por vía oral, se hidrolizan fácilmente por la acción de la glicosidasa o similar presente en el intestino delgado, y por lo tanto pierden rápidamente sus efectos farmacológicos. Por otra parte, en el caso de la floridzina, se informa que su aglicona floretina inhibe fuertemente los transportadores de azúcar del tipo de difusión facilitada. Por ejemplo, existe un informe que muestra que la floretina produce un efecto adverso de reducción de los niveles de glucosa intracerebrales cuando se administra por vía intravenosa a ratas (véase, por ejemplo, el Documento no de Patente 2).

Por estas razones, se han realizado intentos para convertir estos compuestos en sus formas de profármacos con el fin de evitar este tipo de problemas de digestión y mejorar la eficiencia de absorción. Sin embargo, aunque se desea que cuando se administren los profármacos sean metabolizados precisamente a compuestos activos en o cerca de sus órganos diana, a menudo son difíciles de lograr efectos estables debido a la acción de diversas enzimas metabólicas presentes en el organismo y las grandes variaciones entre los individuos. También se han realizado otros intentos para reemplazar enlaces glicosídicos en estos compuestos por enlaces carbono-carbono (ver Documentos de Patente 4-8). Sin embargo, todavía existe una demanda de mejoras adicionales de sus propiedades farmacéuticas, incluyendo la actividad y la estabilidad metabólica. Los compuestos de C-arilglucósidos como inhibidores de SGLT 2 se describen en el Documento de Patente 9.

Documento de Patente 1:

55 Publicación de Patente Japonesa 2000-080041 A

Documento de Patente 2:

Publicación Internacional Núm. WO01/068660

Documento de Patente 3:

Publicación Internacional Núm. WO04/007517

60 Documento de Patente 4:

Publicación de Patente de Estados Unidos 2001/041674 A

Documento de Patente 5:

Publicación de Patente de Estados Unidos 2002/137903 A

Documento de Patente 6:

Publicación Internacional Núm. WO01/027128  
 Documento de Patente 7:  
 Publicación Internacional Núm. WO02/083066  
 Documento de Patente 8:  
 5 Publicación Internacional Núm. WO04/013118  
 Documento de Patente 9:  
 Publicación Internacional Núm. WO01/027187 A1  
 Documento no de Patente 1:  
 J. Clin. Invest., 93, 397 (1994)  
 10 Documento no de Patente 2:  
 Stroke, 14, 388 (1983)

**Descripción de la invención**

**15 Problemas a resolver por la invención**

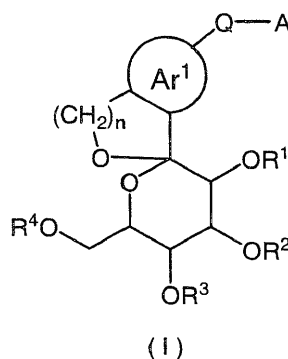
Un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado espiroquetal que tiene propiedades preferidas farmacéuticamente. En particular, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un derivado espiroquetal que tiene un efecto hipoglucémico y que tiene adicionalmente propiedades preferidas farmacéuticamente tales como  
 20 eficacia prolongada, estabilidad o seguridad metabólica. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que se utiliza para la prevención o tratamiento de enfermedades inducida por hiperglucemia tales como diabetes incluyendo la diabetes mellitus insulino dependiente (diabetes tipo I) y la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo II), las complicaciones de la diabetes y la obesidad.

**25 Medidas para resolver los problemas**

Como resultado de los esfuerzos exhaustivos e intensivos realizados para lograr los objetos mencionados anteriormente, los autores de la presente invención han encontrado que un derivado de espiroquetal de Fórmula (I) tiene una excelente actividad inhibidora frente a SGLT2. Este hallazgo condujo a la realización de la presente  
 30 invención.

A saber, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):

[Fórmula 1]



35 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Ra, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rb, y -C(=O)Rx;  
 Rx representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Ra, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rb, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rb,  
 40 Ar<sup>1</sup> representa un anillo carbocíclico aromático que puede estar sustituido con uno o más Rb, o un anillo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con uno o más Rb;  
 Q representa (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(L)<sub>p</sub>-O-(L)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;  
 m representa un número entero seleccionado entre 0 a 2, n representa un número entero seleccionado entre 1 y 2, y p representa un número entero seleccionado entre 0 y 1;  
 45 L representa -O-, -S- o -NR<sup>5</sup>-,  
 R<sup>5</sup> se selecciona entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Ra, y -C(=O)Rx;  
 A representa un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rb o un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rb, en donde el grupo arilo o el grupo heteroarilo pueden formar un anillo  
 50

condensado junto con el anillo carbocíclico aromático o el aromático anillo heterocíclico;

Ra se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo ariloxi que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo mercapto, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, -NRfRg, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, y un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc;

Rb se selecciona independientemente de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rd, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo ariloxi que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo mercapto, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, -NRfRg, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)dioxi, un grupo heterociclilo, y un grupo heterociciloxi;

Rc se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo ariloxi que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y un grupo dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino;

Rd se selecciona independientemente entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y un grupo dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino;

Re representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, o un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rd;

Rf representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc; y

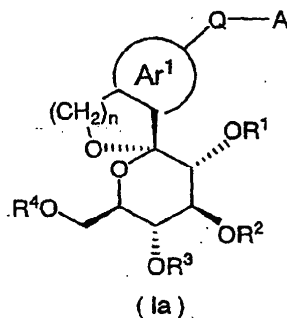
Rg representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con Rc, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, o un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, o

Re y Rf, Rf y Rg o pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, y

en donde Ar<sup>1</sup> tiene el sustituyente -Q-A en su átomo anular que está a 2 átomos del átomo anular unido directamente al grupo glicitol sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia):

[Fórmula 2]



en donde Ar<sup>1</sup>, Q, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A se definen como antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

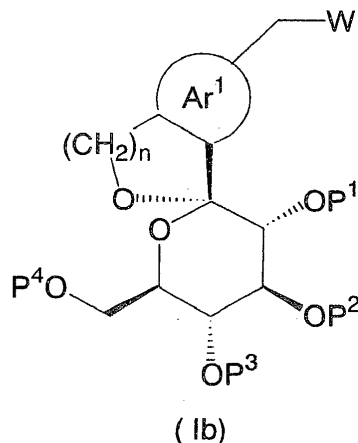
En la presente invención, Ar<sup>1</sup> es preferiblemente un anillo de benceno o un anillo de tiofeno (cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más Rb). Asimismo, m es preferiblemente 1, y n es preferiblemente 1. Por otra

parte,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y  $-C(=O)Rx$ , y  $Rx$  es preferiblemente un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $Ra$ , o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $Ra$ .

5  $Ar^1$  tiene el sustituyente  $-Q-A$  en su átomo anular que está a 2 átomos del átomo anular unido directamente al grupo glucitol sustituido. Cuando  $Ar^1$  es un anillo de benceno, el sustituyente está en posición meta con respecto al grupo glucitol. El grupo glucitol sustituido y el sustituyente  $-(CH_2)_m-A$  pueden estar anclados a un átomo de nitrógeno del anillo.

10 De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib):

[Fórmula 3]



en donde  $n$  representa un número entero seleccionado entre 1 y 2;

15  $Ar^1$  representa un anillo carbocíclico aromático que puede estar sustituido con uno o más  $Rb$ , o un anillo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con uno o más  $Rb$ ;

$W$  representa  $-O-Z$  o un átomo de halógeno;

$Z$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o un grupo bencilo;

20  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $P^3$  y  $P^4$  se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o un grupo bencilo; y  $Rb$  se define como antes. Este compuesto es útil, por ejemplo, como intermedio sintético para el compuesto de la presente invención representado por la Fórmula (I). Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo acilo" es un nombre común para los grupos representados por  $RCO-$  y abarca un grupo formilo, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo (por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, un grupo benzoilo, un grupo naftoilo), un grupo aralquil( $C_7-C_{14}$ )carbonilo (por ejemplo, un grupo bencilcarbonilo) etcétera.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto de las Fórmulas (I) o (Ia) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como inhibidor del cotransportador de  $Na^+$ -glucosa.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto de las Fórmulas (I) o (Ia) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o tratamiento de la diabetes (p. ej., de la diabetes mellitus insulino dependiente (diabetes tipo I) o de la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo II)) o la hiperglucemia, las complicaciones diabéticas inducidas de allí, o la obesidad.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto de las fórmulas (I) o (Ia) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o tratamiento de la diabetes (p. ej., de la diabetes mellitus insulino dependiente (diabetes tipo I) o diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo II)), la hiperglucemia inducida por complicaciones de la diabetes o la obesidad.

En las Fórmulas (I) y (Ia) anteriores, los grupos definidos como  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  incluyen, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ )alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo, un grupo aralquil( $C_7-C_{14}$ )carbonilo, un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo, y un grupo aralquil( $C_7-C_{14}$ )oxicarbonilo. Estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo amino sustituido, preferiblemente, cada uno seleccionado independientemente entre un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo. Un átomo de hidrógeno es particularmente preferido como  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ .

En las Fórmulas (I) y (Ia) anteriores, Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido con los mismos o diferentes 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo, que se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio (estos 4 grupos puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo amino); un grupo metilendioxi; un grupo ciano; un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo; un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo amino sustituido; y un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

Entre los grupos definidos como Ar<sup>1</sup>, el anillo carbocíclico aromático se refiere preferiblemente a un anillo carbocíclico aromático que contiene de 5 a 6 átomos de carbono, incluyendo un anillo de benceno. El anillo heterocíclico aromático se refiere preferiblemente a un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, que incluye un anillo pirrol, un anillo de tiofeno, un anillo furano, un anillo de piridina, un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de pirazol, un anillo de indazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de triazol, un anillo de pirimidina, un anillo de uridina, un anillo de pirazina y un anillo de piridazina. Entre ellos, Ar<sup>1</sup> es preferiblemente un anillo de benceno, un anillo de pirrol, un anillo de tiofeno, un anillo furano o un anillo de pirazol, y más preferiblemente un anillo de benceno, un anillo de tiofeno o un anillo de pirazol.

En las Fórmulas (I) y (Ia) anteriores, A puede estar sustituido con los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, que se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi y un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio (estos 4 grupos pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo o un grupo amino); un grupo metilendioxi; un grupo ciano; un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo; un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo amino sustituido; un grupo de 5 ó 6 miembros heteroarilo; y un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

Los grupos definidos como A incluyen, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo azulenilo, un grupo pirrolilo, un grupo indolilo, un grupo piridilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo tienilo, un grupo benzotienilo, un grupo furilo, un grupo benzofuranilo, un grupo tiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo indazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo uridilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo triazolopiridilo y un grupo pirrolopiridilo. Se prefieren un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo benzotienilo, un grupo furilo y un grupo benzofuranilo, y son más preferidos un grupo fenilo, un grupo tienilo y un grupo benzotienilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3-etilbutilo y 2-etilbutilo. Los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferidos son, por ejemplo, grupos alquilo lineales o ramificados que contienen 1 a 3 átomos de carbono, siendo particularmente preferidos metilo y etilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), propen-2-ilo y 3-butenilo (homoalilo).

Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquino lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un grupo alquilo cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo cuya porción alquímica es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, 3-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 1-metilbutoxi, 1-etilpropoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 1-metilpentoxi y 3-etilbutoxi.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>" se refiere a un grupo arilalquilo que contiene 7 a 14 átomos de carbono, que contiene un grupo arilo. Los ejemplos incluyen bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)oxi" se refiere a un grupo arilalquilo que

contiene 7 a 14 átomos de carbono, que contiene el grupo aralquilo ya definido. Los ejemplos incluyen benciloxi, 1-feniloxi, 2-feniloxi, 1-naftilmetiloxi y 2-naftilmetiloxi.

5 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo arilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un anillo hidrocarbonado aromático que contiene 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

10 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo e isoquinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son grupos heteroarilo cíclicos de 5 a 6 miembros tales como un grupo furilo, un grupo pirazolilo, un grupo tienilo y un grupo piridinilo, siendo particularmente preferido un grupo tienilo.

15 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo ariloxi" se refiere a un grupo ariloxi cuyo radical arilo es el grupo hidrocarbonado aromático ya definido que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenoxi, 1-naftoxi y 2-naftoxi.

20 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroariloxi cuyo radical heteroarilo es el grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros aromático ya definido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, oxadiazoliloxi, tiadiazoliloxi, triazoliloxi, tetrazoliloxi, piridiniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, piridaziniloxi, indoliloxi, quinoliniloxi e isoquinoliniloxi. Los grupos heteroariloxi preferidos son los grupos heteroariloxi de 5 a 6 miembros.

25 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino" se refiere a un grupo alquilamino cuyo radical alquilo es un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado. Los ejemplos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, n-butilamino, s-butilamino, i-butilamino, t-butilamino, n-pentilamino, 3-metilbutilamino, 2-metilbutilamino, 1-metilbutilamino, 1-etilpropilamino, n-hexilamino, 4-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 2-metilpentilamino, 1-metilpentilamino, 3-etilbutilamino y 2-etilbutilamino.

30 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino" se refiere a un grupo dialquilamino cuyos dos radicales alquilo son los mismos o diferentes grupos alquilo lineales o ramificados que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "grupo dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino" incluyen dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-i-propilamino, di-n-butilamino, metil-n-butilamino, metil-s-butilamino, metil-i-butilamino, metil-t-butilamino, etil-n-butilamino, etil-s-butilamino, etil-i-butilamino y etil-t-butilamino.

35 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio" se refiere a un grupo alquiltio cuyo radical alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, s-butiltio, i-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, 3-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 1-metilbutiltio, 1-etilpropiltio, n-hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3-etilbutiltio y 2-etilbutiltio.

40 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo" se refiere a un grupo alquilsulfinilo (-SO-R), cuyo radical alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, i-propilsulfinilo, n-butilsulfinilo, s-butilsulfinilo, i-butilsulfinilo, t-butilsulfinilo, n-pentilsulfinilo, 3-metilbutilsulfinilo, 2-metilbutilsulfinilo, 1-metilbutilsulfinilo, 1-etilpropilsulfinilo, n-hexilsulfinilo, 4-metilpentilsulfinilo, 3-metilpentilsulfinilo, 2-metilpentilsulfinilo, 1-metilpentilsulfinilo, 3-etilbutilsulfinilo y 2-etilbutilsulfinilo.

45 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo" se refiere a un grupo alquilsulfonilo, cuyo radical alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, i-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, s-butilsulfonilo, i-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 3-etilbutilsulfonilo y 2-etilbutilsulfonilo.

50 Según se utiliza en la presente memoria, "-C(=O)-Rx" abarca un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)oxicarbonilo y similares. Los ejemplos de un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo y un grupo pivaloilo, siendo particularmente preferido un grupo acetilo. Los ejemplos de un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo incluyen un grupo bencilcarbonilo y un grupo naftilmetilcarbonilo, siendo preferido un grupo bencilcarbonilo.

Los ejemplos de un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo incluyen un grupo metoxicarbonilo y un grupo etoxicarbonilo,

siendo preferido un grupo metoxicarbonilo. Los ejemplos de un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)oxicarbonilo incluyen un grupo benciloxicarbonilo y un grupo naftilmetiloxicarbonilo, siendo preferido un grupo benciloxicarbonilo.

5 Según se utiliza en la presente memoria, el término "átomo de halógeno" abarca un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares.

10 Según se utiliza en la presente memoria, el término "anillo de 4 a 7 miembros heterocíclico" se refiere a un anillo heterocíclico que puede estar completamente saturado o parcial o completamente insaturado y que contiene un átomo de nitrógeno y pueden contener adicionalmente uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina, siendo particularmente preferida la piperidina.

15 Según se utiliza en la presente memoria, el término "anillo carbocíclico aromático" se refiere a un anillo carbocíclico aromático de 6 a 10 miembros. Los ejemplos incluyen un anillo de benceno y un anillo de naftaleno.

20 Según se utiliza en la presente memoria, el término "anillo heterocíclico aromático" se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen un anillo de pirrol, un anillo de indol, un anillo de tiofeno, un anillo de benzotiofeno, un anillo de furano, un anillo de benzofurano, un anillo de piridina, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de tiazol, un anillo de benzotiazol, un anillo de isotiazol, un anillo benzoisotiazol, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol, un anillo de oxazol, un anillo de benzoxazol, un anillo de isoxazol, un anillo benzoisoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de triazol, un anillo de benzotriazol, un anillo de pirimidina, un anillo de uridina, un anillo de pirazina y un anillo de piridazina.

25 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo amino sustituido" abarca -NReRf, en donde Re representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, carbamoilo o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo; y Rf representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o Re y Rf pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, y similares.

30 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)dioxi" se refiere a un grupo divalente representado por la fórmula -O-(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-. Los ejemplos incluyen un grupo metilendioxo, un grupo etilendioxo y un grupo dimetilmetilendioxo.

35 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo heterociclilo" se refiere a un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar completamente saturado o parcialmente o completamente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, pirrolo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, oxazolinilo, morfolinilo, tiomorfolino, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, hexametilenoimino, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tetrahidrotienilo, dioxolanilo, oxatolanilo y dioxanilo. Tal grupo heterocíclico puede estar sustituido en cualquier posición sustituible en su átomo o átomos de carbono o nitrógeno.

45 Según se utiliza en la presente memoria, el término "grupo heterocicliloxi" se refiere a un grupo oxo unido a un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar completamente saturado o parcial o completamente insaturado y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen azetidinoxilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, oxazolinilo, morfolinilo, tiomorfolino, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, hexametilenoimino, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tetrahidrotienilo, dioxolanilo, oxatolanilo y dioxanilo. Un grupo heterocíclico tal puede estar sustituido en cualquier posición sustituible en su átomo o átomos de carbono o nitrógeno.

El compuesto de la presente invención también incluye mezclas o formas aisladas de diversos estereoisómeros, tales como tautómeros e isómeros ópticos.

55 En algunos casos, el compuesto de la presente invención puede formar una sal de adición de ácido. Dependiendo del tipo de sustituyente, el compuesto de la presente invención también puede formar una sal con una base. Los ejemplos específicos de tal sal incluyen sales de adición de ácidos con ácidos minerales (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico), con ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico), y con aminoácidos ácidos (p. ej., ácido aspártico, ácido glutámico). Del mismo modo, los ejemplos de una sal formada con una base incluyen sales con bases inorgánicas (p. ej., sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio), sales con bases orgánicas (p. ej., metilamina, etilamina, etanolamina), sales con aminoácidos básicos (p. ej., lisina, ornitina), así como sales de amonio.



Además, el compuesto de la presente invención también incluye hidratos, diversos solvatos farmacéuticamente aceptables y formas cristalinas polimórficas, etc.

5 Debe observarse que el compuesto de la presente invención no se limita a los compuestos mostrados en la sección de Ejemplos descrita más adelante, y abarca todos los espiroquetales de la fórmula anterior (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 El compuesto de la presente invención se puede preparar mediante la aplicación de diversos métodos de síntesis conocidos, dependiendo de sus características sobre la base de la estructura del esqueleto o el tipo de sustituyente. En algunos casos, dependiendo del tipo de grupo funcional, es técnicamente preferible proteger este grupo funcional con un grupo protector adecuado en la etapa de la sustancia de partida o en una fase intermedia. En este caso, el grupo protector se puede eliminar en la etapa subsiguiente para obtener un compuesto deseado. Por ejemplo, se pueden proporcionar un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo como grupo funcional necesario para ser protegido durante el procedimiento de producción. Los grupos protectores para estos grupos incluyen los que se encuentran en "Protective Groups in Organic Synthesis" segunda edición, escrita por Greene y Wuts. El tipo de grupo protector que se utiliza, así como las condiciones de reacción para la introducción y la retirada del grupo protector se puede seleccionar según sea apropiado basándose en técnicas conocidas tal como se muestra en el documento anterior.

20 El compuesto de la presente invención tiene actividad inhibitoria contra el cotransportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2) que participa en la reabsorción de glucosa en el riñón (J. Clin. Invest., Vol. 93, pág. 397, 1994). La inhibición de SGLT2 impide la reabsorción de azúcar y elimina el exceso de azúcar del cuerpo para producir de este modo un efecto terapéutico en la diabetes y un efecto de mejora en la resistencia a la insulina a través de la corrección de la hiperglucemia sin aplicar ninguna carga a las células  $\beta$  pancreáticas.

25 De este modo, según un aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades o afecciones que se pueden mejorar por la inhibición de la actividad de SGLT2, por ejemplo, la diabetes, las enfermedades relacionadas con la diabetes y las complicaciones diabéticas.

30 Según se utiliza en la presente memoria, el término "diabetes" abarca la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, y otros tipos de diabetes con etiología específica. Asimismo, el término "enfermedades relacionadas con la diabetes" incluye, por ejemplo, la obesidad, la hiperinsulinemia, el metabolismo anormal de carbohidratos, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, el metabolismo anormal de lípidos, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema, la hiperuricemia y la gota.

35 Según se utiliza en la presente memoria, el término "complicaciones diabéticas" incluye tanto las complicaciones agudas como complicaciones crónicas. Los ejemplos de "complicaciones agudas" incluyen hiperglucemia (p. ej., cetoacidosis), infecciones (p. ej., infecciones de la piel, los tejidos blandos, el sistema biliar, las vías respiratorias y el tracto urinario), etc. Los ejemplos de las "complicaciones crónicas" incluyen microangiopatía (p. ej., nefropatía, retinopatía), arteriosclerosis (p. ej., aterosclerosis, infarto cardíaco, infarto cerebral, oclusión arterial de la extremidad inferior), neuropatía (p. ej., nervios sensoriales, nervios motores, nervios autónomos), gangrena del pie, etc. Las principales complicaciones de la diabetes incluyen retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética.

45 El compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con cualquier agente terapéutico para la diabetes, las complicaciones diabéticas, la hiperlipidemia o la hipertensión, que depende de un mecanismo de acción diferente distinto de la inhibición de la actividad de SGLT2. Cuando se combina con otros fármacos, se puede esperar que el compuesto de la presente invención produzca un efecto aditivo en estas enfermedades, que es mayor que cualquiera de ellos solo.

50 Los ejemplos de un "agente terapéutico para la diabetes o complicaciones diabéticas" disponibles para uso combinado incluyen, por ejemplo, sensibilizadores a la insulina (p. ej., agonistas de PPAR $\gamma$ , agonistas de PPAR $\alpha/\gamma$ , agonistas de PPAR $\delta$ , agonistas PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ ), inhibidores de glucosidasa, biguanidas, secretagogos de insulina, formulaciones de insulina, antagonistas del receptor de glucagón, estimuladores de receptor de insulina quinasa, inhibidores de tripeptidil peptidasa II, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de la gluconeogénesis, inhibidores de fructosa-bisfosfatasa, inhibidores de piruvato deshidrogenasa, activadores de la glucoquinasa, D-quirositol, inhibidores de glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar al glucagón, análogos del péptido-1 similar al glucagón, agonistas del péptido-1 similar al glucagón, amilina, análogos de amilina, agonistas de amilina, antagonistas de los receptores de glucocorticoides, inhibidores de la deshidrogenasa 11E-hidroxiesteroide, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de la proteína quinasa C, antagonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico, antagonistas de los canales de sodio, inhibidores del factor de transcripción NF-kB, inhibidores de IKK $\beta$ , inhibidores de peroxidasa de lípidos, inhibidores de la dipeptidasa ácida ligada a  $\alpha$  N-acetilada, factor de crecimiento-I de tipo insulínico, factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), análogos del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento nervioso, derivados de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128 y

TAR-428.

Los ejemplos ilustrativos de un agente terapéutico para la diabetes o las complicaciones diabéticas son los siguientes.

5 "Las biguanidas" incluyen hidrocloreuro de metformina y fenformina.

Los "secretagogos de insulina" incluyen los del tipo sulfonilurea tales como gliburida (glibenclamida), glipizida, gliclazida y clorpropamida, así como los de tipo no sulfonilurea tales como nateglinida, repaglinida y mitiglinida.

10 Las "formulaciones de insulina" abarcan tanto la insulina humana producida de manera recombinante como la insulina de origen animal. Tales formulaciones se pueden dividir en tres grupos en función de la longitud de su duración: formulaciones de acción rápida (p. ej., insulina humana, insulina humana neutra); formulaciones de acción intermedia (p. ej., suspensión acuosa de insulina-insulina isofánica humana, suspensión acuosa insulina humana neutra-insulina isofánica humana, suspensión acuosa de insulina zinc humana, suspensión acuosa de insulina zinc);

15 y formulaciones de acción prolongada (p. ej., suspensión de insulina zinc cristalina humana).

Los "inhibidores de glicosidasa" incluyen acarbosa, miglitol y voglibosa.

20 Los "sensibilizadores a la insulina" incluyen agonistas de PPAR $\gamma$  tales como troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, agonistas duales de PPAR $\alpha/\gamma$  tales como MK-767 (KRP-297), tesaglitazar, LM4156, LY510929, DRF-4823 y TY-51501, así como agonistas de PPAR $\delta$  tales como GW-501516.

Los inhibidores de "Tripeptidil peptidasa II" inhibidores incluyen UCL-139.

25 Los "inhibidores de dipeptidil peptidasa IV" incluyen NVP-DPP728A, LAF-237, MK-0431, P32/98 y TSL-225.

Los "Inhibidores de aldosa reductasa" incluyen gamolenato de ascorbilo, tolrestat, epalrestat, fidarestat, sorbinilo, ponalrestat, risarestat y zenarestat.

30 Los "antagonistas del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico" incluyen topiramato.

Los "antagonistas del canal de sodio" incluyen hidrocloreuro de mexiletina.

35 Los "inhibidores de factor de transcripción NF- $\kappa$ B incluyen" dexlipotam.

"Los inhibidores de peroxidasa de lípidos" incluyen mesilato de tirilazad.

40 Los "inhibidores de dipeptidasa ácida ligada a  $\alpha$  N-acetilada" incluyen GPI-5693.

Los "derivados de carnitina" incluyen carnitina e hidrocloreuro de levacecarnina.

45 Los ejemplos de un "agente terapéutico para la hiperlipemia o la hipertensión", disponible para su uso combinado incluyen, por ejemplo, inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, compuestos fibrato, agonistas adrenérgicos de receptores  $\beta_3$ , activadores de AMPK, inhibidores de acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa, probucol, agonistas del receptor de la hormona tiroidea, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de escualeno sintasa, promotores de los receptores de lipoproteína de baja densidad, derivados de ácido nicotínico, resinas de unión a ácidos biliares, inhibidores del transportador de ácidos biliares dependiente de sodio, inhibidores de la proteína de transporte de ésteres de colesterol, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, diuréticos, antagonistas del calcio, antihipertensivos vasodilatadores, agentes simpaticolíticos, antihipertensivos de acción central, agonistas adrenérgicos de receptores  $\alpha_2$ , agentes antiplaquetarios, inhibidores de la producción de ácido úrico, estimuladores excreción de ácido úrico, alcalinizantes de la orina, anoréxicos, inhibidores de la ECA, agonistas de receptores de adiponectina, agonistas de GPR40 y antagonistas de GPR40.

Los ejemplos ilustrativos de un agente terapéutico para la hiperlipidemia o la hipertensión son los siguientes.

60 Los "inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A" incluyen fluvastatina, lovastatina, pravastatina, cerivastatina y pitavastatina.

Los "compuestos fibrato" incluyen bezafibrato, beclobrato y binifibrato.

- Los "inhibidores de la escualeno sintasa" incluyen TAK-475 y derivados de  $\alpha$ -fosfonosulfonato y (Patente de Estados Unidos Núm. 5712396).
- 5 Los "inhibidores de acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa" incluyen CI-1011, NTE-122, FCE-27677, RP-73163, MCC-147 y DPU-129.
- Los "promotores de receptores de lipoproteínas de baja densidad " incluyen MD-700 y LY-295427.
- 10 Los "inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (inhibidores de MTP)" incluyen compuestos como los descritos en, por ejemplo, Patente de Estados Unidos Núms. 5739135, 5712279 y 5760246.
- 15 Los "anorexígenos" incluyen agonistas de adrenalina/noradrenalina (p. ej., mazindol, efedrina), agonistas de serotonina (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como fluvoxamina), agonistas de adrenalina/serotonina (p. ej., sibutramina), agonistas del receptor de melanocortina 4 (MC<sub>4</sub>R), hormonas de concentración de  $\alpha$ -melanocitos ( $\alpha$ -MCH), leptina, así como transcritos regulados por cocaína y anfetamina (CART).
- Los "agonistas del receptor de la hormona tiroidea" incluyen sodio liotironina y levotiroxina sódica.
- 20 Los "inhibidores de la absorción de colesterol" incluyen ezetimibe.
- Los "inhibidores de lipasa" incluyen orlistat.
- Los "inhibidores de carnitina palmitoil transferasa" incluyen etomoxir.
- 25 Los "derivados del ácido nicotínico" incluyen el ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol y nicorandil.
- Las "resinas secuestradoras de ácidos biliares" incluyen colestiramina, colestilan e hidrocloreuro de colesevelam.
- 30 Los "inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina" incluyen captopril, maleato de enalapril, alacepril y cilazapril.
- Los "antagonistas de los receptores de la angiotensina II" incluyen candesartán cilexetilo, losartán potásico y mesilato de eprosartán.
- 35 Los "inhibidores de la enzima convertidora de endotelina" incluyen CGS-31447 y CGS-35066.
- Los "antagonistas receptores de endotelina" incluyen L-749805, TBC-3214 y BMS-182874.
- 40 A modo de ejemplo, en el tratamiento de diabetes o similares, sería preferible utilizar el compuesto de la presente invención combinado con al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de un sensibilizador a la insulina (p. ej., un agonista de PPAR $\gamma$ , un agonista de PPAR $\alpha/\gamma$ , un agonista de PPAR $\delta$ , un agonista de PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ ), un inhibidor de glucosidasa, una biguanida, un secretagogo de insulina, una formulación de insulina y un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV.
- 45 Alternativamente, sería preferible utilizar el compuesto de la presente invención combinado con al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en una hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un compuesto fibrato, un inhibidor de escualeno sintasa, un inhibidor de acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa, un promotor del receptor de lipoproteína de baja densidad, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales y un anorexígeno.
- 50 La preparación farmacéutica de la presente invención se puede administrar sistémicamente o tópicamente a través de la ruta oral o la ruta parenteral (p. ej., intrarrectal, subcutánea, intramuscular, percutánea intravenosa).
- 55 Para su uso como una preparación farmacéutica, el compuesto de la presente invención puede formularse en cualquier forma de dosificación deseada seleccionada a partir de composiciones sólidas, composiciones líquidas y otras composiciones, según sea apropiado para el fin previsto. La preparación farmacéutica de la presente invención se puede preparar mezclando el compuesto de la presente invención con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables. Más específicamente, el compuesto de la presente invención puede complementarse con excipientes utilizados comúnmente, diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes de recubrimiento, agentes de recubrimiento de azúcar, ajustadores de pH, solubilizantes, disolventes acuosos o no acuosos etcétera y, a continuación, formularse utilizando mecanismos convencionales en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, inyecciones, etc. Los ejemplos de los excipientes y los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de cacao, etilenglicol y otros materiales utilizados
- 60

comúnmente.

Asimismo, el compuesto de la presente invención puede modificarse para formar un compuesto de inclusión, p. ej., con  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrina o ciclodextrina metilada antes de ser formulado.

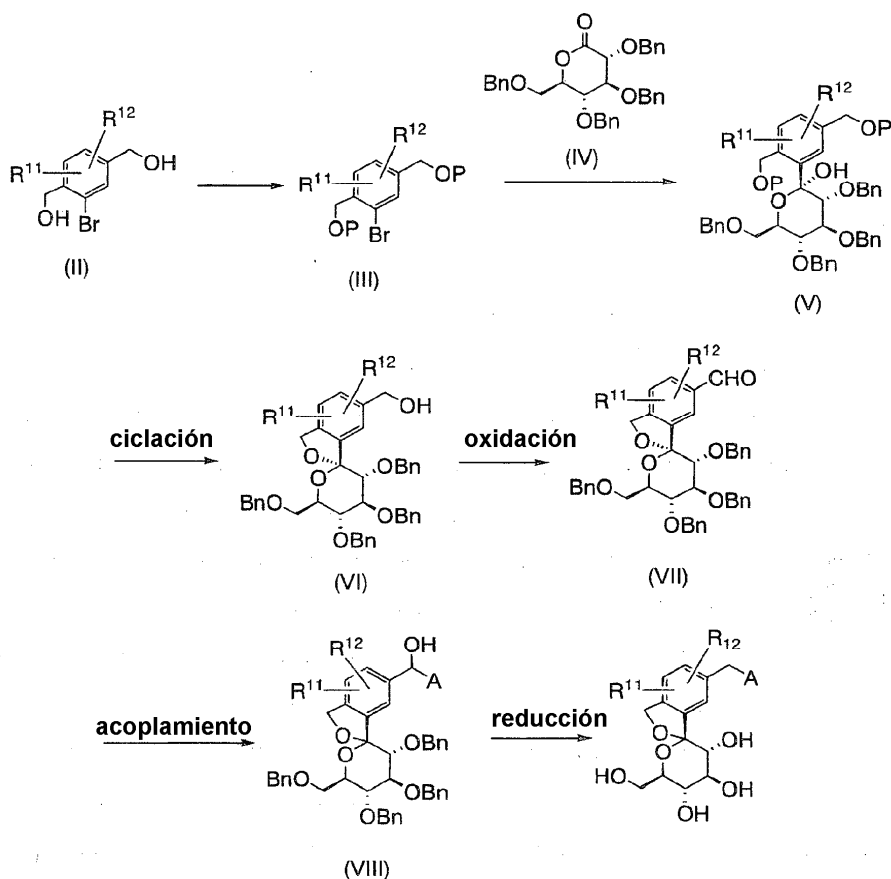
La dosis del compuesto de la presente invención variará dependiendo de la enfermedad o síntoma a tratar, el peso corporal, la edad, el sexo, la ruta de administración, etc. La dosis para adultos es preferiblemente de 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal/día, administrada como una sola dosis o en dosis divididas.

El compuesto de la presente invención se puede sintetizar, por ejemplo, como se muestra en los esquemas de producción siguientes.

El compuesto de la presente invención se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 1:

Esquema I

[Fórmula 4]



en donde  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen el mismo significado que se define anteriormente para los sustituyentes en  $Ar^1$ , A se define como antes, y P representa un grupo protector para un grupo hidroxilo.

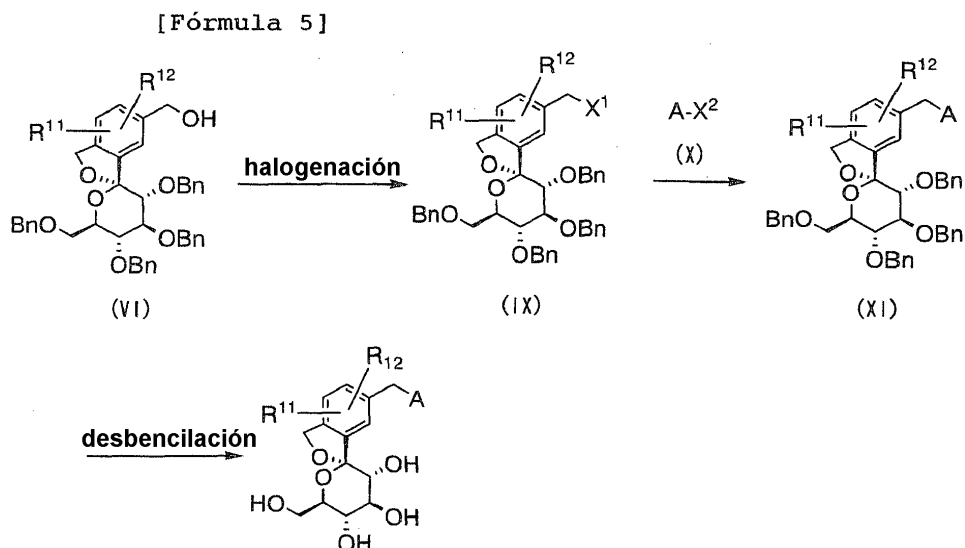
Más específicamente, después de proteger el Compuesto (II) con un grupo protector P (p. ej., un grupo tritilo, un grupo terc-butildimetilsililo o un grupo tetrahidropiraniilo, preferiblemente un grupo eliminable por la acción de un ácido), el compuesto resultante (III) se trata con un alquil-litio (p. ej., n-butil-litio, sec-butil-litio) y se hace reaccionar con el Compuesto (IV) para obtener el Compuesto (V). En presencia o ausencia de un reactivo de silano (p. ej., trietilsilano), el Compuesto (V) se trata a continuación con un ácido (p. ej., ácido trifluoroacético o complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico) y se convierte en el compuesto (VI), seguido de tratamiento con un agente oxidante (p. ej., reactivo de Dess-Martin, TPAP-NMO, DMSO-anhídrido acético) para obtener el compuesto (VII). Este compuesto se convierte en el compuesto (VIII) mediante tratamiento con un reactivo metálico tal como un reactivo de Grignard, seguido por desbencilación, por ejemplo, a través de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio o una técnica que utiliza un ácido de Lewis (tribromuro de boro, tricloruro de boro, complejo de

tricloruro de boro-sulfuro de dimetilo, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico más etanotiol, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico más sulfuro de dimetilo) para preparar el compuesto de la presente invención. Cabe señalar que los Compuestos (II) y (IV) se pueden sintetizar como se describe, por ejemplo, en J. Org. Chem., Vol. 29, pág. 2034, 1964 y Carbohydr. Res., Vol. 260, pág. 243, 1994, respectivamente.

5

El compuesto de la presente invención también se puede preparar como se muestra en el siguiente Esquema 2:

Esquema 2



10 en donde  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen el mismo significado que se define anteriormente para los sustituyentes en  $Ar^1$ . A se define como antes,  $X^1$  representa un átomo de halógeno, y  $X^2$  representa un átomo de halógeno o  $B(OR^{13})_3$ , en donde  $R^{13}$  representa hidrógeno o alquilo inferior.

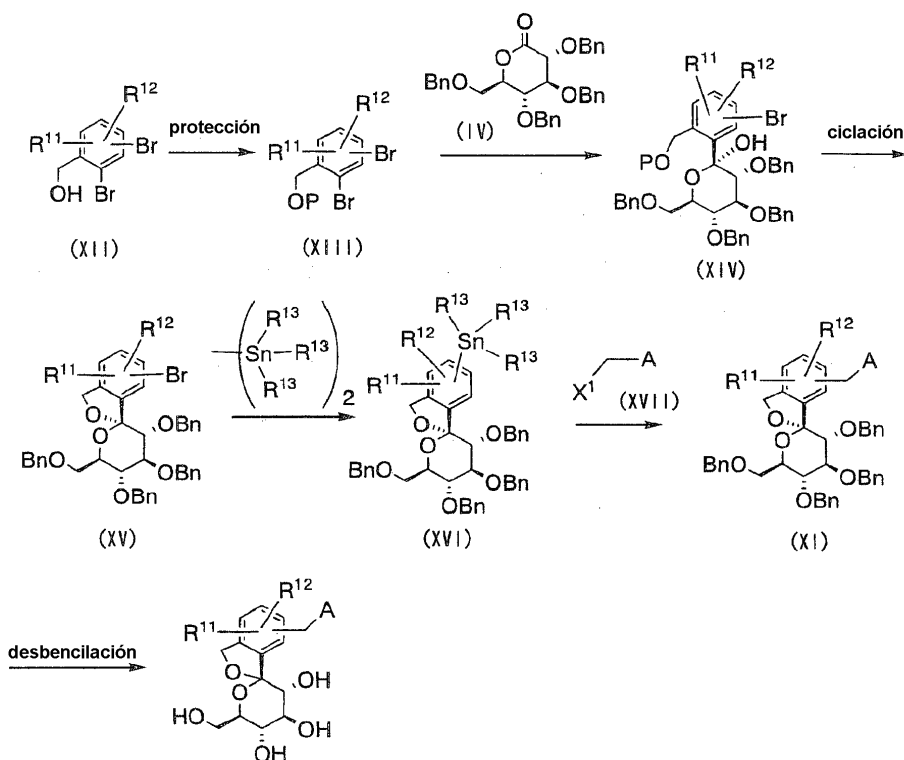
15 Más específicamente, el Compuesto (VI) se trata con un agente de halogenación apropiado (p. ej., N-bromosuccimida, tetrabromuro de carbono). El compuesto resultante (IX) se hace reaccionar a continuación con el Compuesto (X) en presencia de un catalizador de paladio apropiado para obtener el Compuesto (XI), seguido de desbencilación, por ejemplo, a través de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio o una técnica que utiliza un ácido de Lewis (tribromuro de boro, tricloruro de boro, complejo de tricloruro boro-sulfuro de dimetilo, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico más etanotiol, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico más sulfuro de dimetilo) para preparar el compuesto de la presente invención.

20

El compuesto de la presente invención también se puede preparar como se muestra en el Esquema 3.

## Esquema 3

[Fórmula 6]



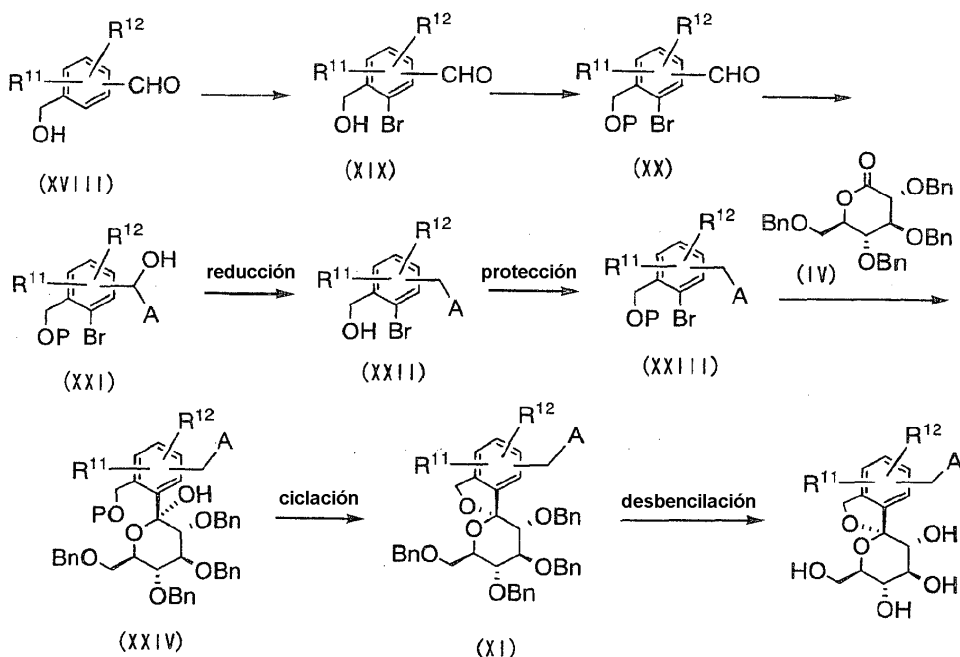
5 en donde  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen el mismo significado que se define anteriormente para los sustituyentes en  $Ar^1$ ,  $R^{13}$  representa alquilo inferior,  $A$  se define como antes,  $P$  representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, y  $X^1$  representa un átomo de halógeno.

Más específicamente, después de que el grupo hidroxilo del Compuesto (XII) se protege con un grupo protector apropiado  $P$  (p. ej., un grupo tritilo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo tetrahidropiraniilo), el compuesto resultante (XIII) se trata con un alquil-litio apropiado (p. ej., *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio) y se hace reaccionar con el  
 10 Compuesto (IV) para obtener el compuesto (XIV). En presencia o ausencia de un reactivo de silano (p. ej., trietilsilano), el Compuesto (XIV) se trata a continuación con un ácido (p. ej., ácido trifluoroacético o complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico) para obtener el Compuesto (XV), seguido de tratamiento con un hexaalquildiestaño en presencia de un catalizador de paladio apropiado para obtener el compuesto (XVI). En presencia de un  
 15 catalizador de paladio apropiado, el Compuesto (XVI) se trata a continuación con el compuesto (XVII) para obtener el Compuesto (XI), seguido de desprotección para sintetizar el compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención también se puede preparar como se muestra en el siguiente Esquema 4:

Esquema 4

[Fórmula 7]



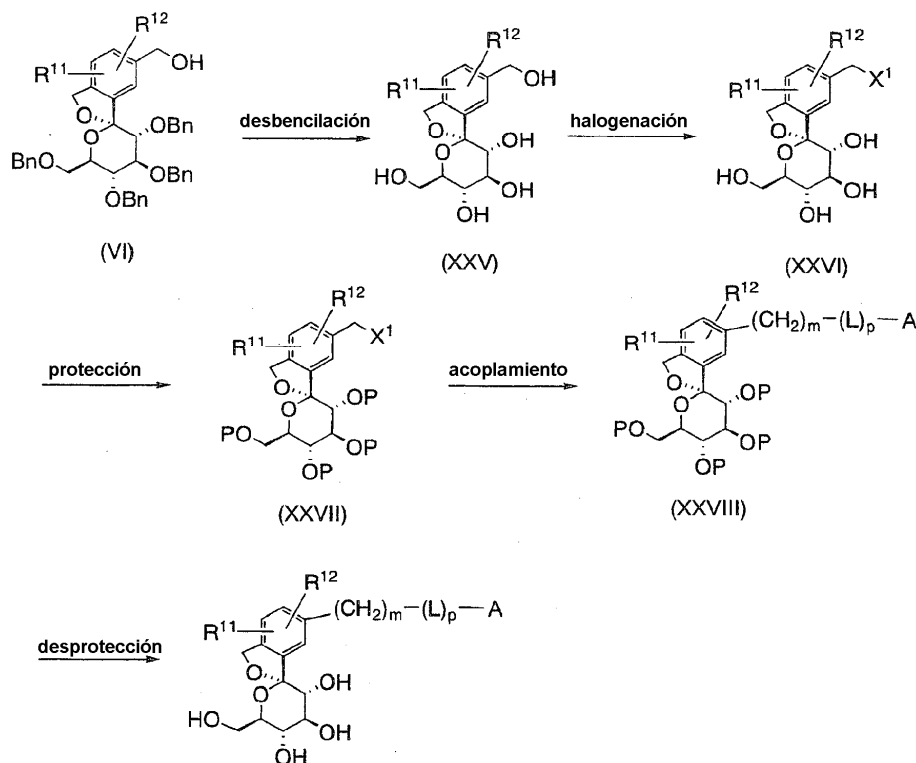
5 en donde  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen el mismo significado que se define anteriormente para los sustituyentes en  $Ar^1$ , A se define como antes, P representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, y X representa un átomo de halógeno.

10 El compuesto (XVIII) se somete a bromación con un agente de bromación adecuado (p. ej., bromo, N-bromosuccimida) y su grupo hidroxilo se protege con un grupo protector P apropiado (p. ej., un grupo tritilo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo tetrahidropiranilo), seguido del uso de un reactivo de Grignard o similar, para obtener el aducto (XXI). El grupo hidroxilo resultante se retira al ser tratado con un reactivo de silano (p. ej., trietilsilano) en presencia de un ácido (p. ej., ácido trifluoroacético o complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico) para obtener el compuesto (XXII). Si fuera necesario, el grupo hidroxilo se protegido de nuevo para proporcionar el Compuesto (XXIII). La reacción entre los compuestos (IV) y (XXIII) se lleva a cabo de la misma manera que se muestra en el Esquema 3 para la reacción entre los compuestos (IV) y (XIII). La conversión del compuesto (XXIV) en el compuesto (XI) se lleva a cabo de la misma manera que se muestra en el Esquema 3 para la conversión del compuesto (XIV) en el compuesto (XV).

El compuesto de la presente invención también se puede preparar como se muestra en el siguiente Esquema 5:

## Esquema 5

[Fórmula 8]



5 en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tienen el mismo significado que se define anteriormente para los sustituyentes en Ar<sup>1</sup>, L, m, p y A se definen como antes, y X<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno.

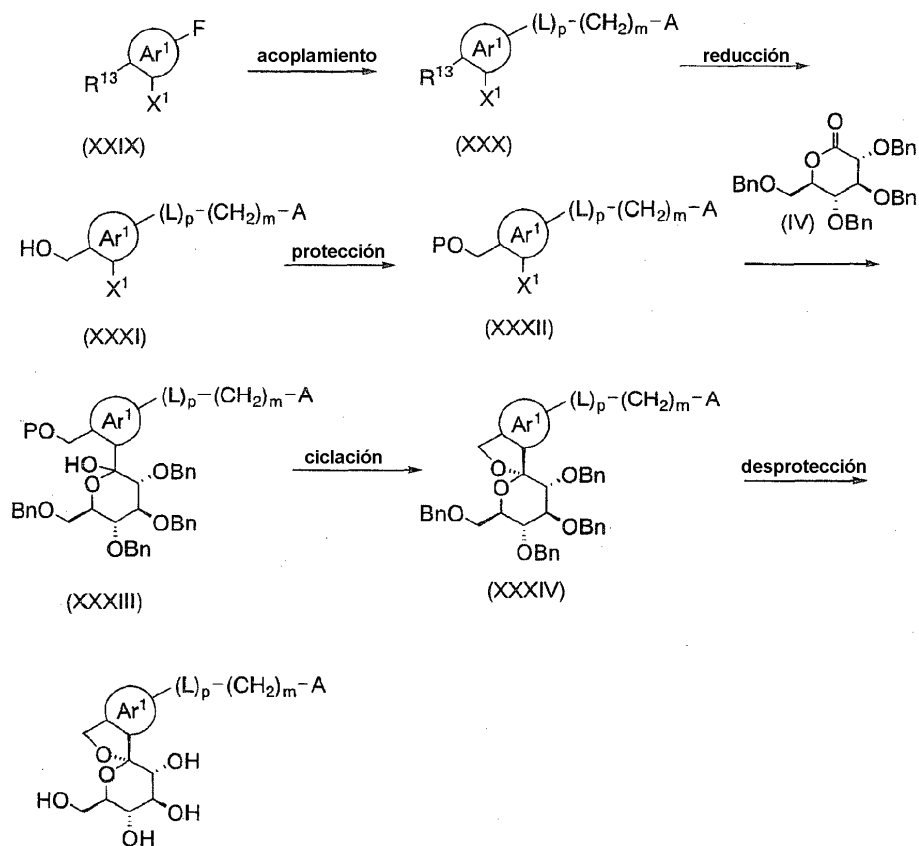
10 El compuesto (VI) se desbencila, por ejemplo, a través de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio o una técnica que utiliza un ácido de Lewis (tribromuro de boro, tricloruro de boro, complejo de tricloruro de boro-sulfuro de dimetilo, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico más etanotiol, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico más sulfuro de dimetilo), y el compuesto resultante (XXV) se trata en un disolvente apropiado (p. ej., dimetilsulfóxido, dimetilformamida) con un agente halogenante (p. ej., cloruro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo) para obtener el compuesto (XXVI). Después de proteger cada grupo hidroxilo con un grupo protector apropiado (p. ej., un grupo acetilo, un grupo terc-butildimetilsililo), el compuesto resultante (XXVII) se hace reaccionar con ácido borónico (p. ej., ácido fenilborónico) en presencia de un catalizador de paladio apropiado (p. ej., acetato de paladio, DPPF), o alternativamente, se hace reaccionar con un reactivo de Grignard en presencia o ausencia de cloruro de cobre, o alternativamente, se hace reaccionar con un reactivo nucleófilo (p. ej., fenol, anilina, tiofenol), en presencia de una base (p. ej., carbonato de potasio) para obtener el compuesto (XXVIII). Este compuesto se puede desproteger para preparar el compuesto de la presente invención.

20 El compuesto de la presente invención también se puede preparar como se muestra en el siguiente Esquema 6:



Esquema 6

[Fórmula 9]



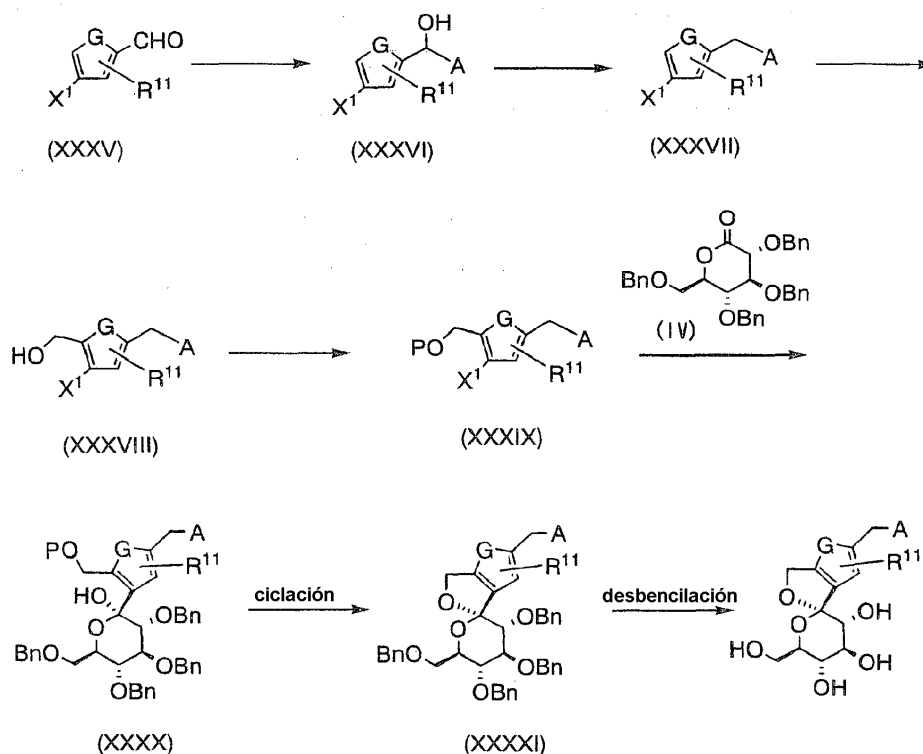
5 en donde  $\text{R}^{13}$  representa un grupo éster,  $\text{Ar}^1$ , L, m, p y A se definen como antes, P representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, y  $\text{X}^1$  representa un átomo de halógeno.

10 En un disolvente (p. ej., dimetilformamida), el Compuesto (XXIX) se hace reaccionar con un reactivo nucleófilo (p. ej., fenol, alcohol bencílico, tiofenol, anilina, bencilamina) en presencia de una base (p. ej., carbonato de potasio) para obtener el Compuesto (XXX), seguido de reducción de éster y protección del grupo hidroxilo resultante para obtener el compuesto (XXXII). La conversión del compuesto (XXXII) en el compuesto (XXXIV) se lleva a cabo de la misma manera que se muestra en el Esquema 4 para la conversión del compuesto (XXIII) en el compuesto (XI). El compuesto (XXXIV) se puede desproteger para preparar el compuesto de la presente invención.

15 El compuesto de la presente invención también se puede preparar como se muestra en el siguiente Esquema 7:

Esquema 7

[Fórmula 10]



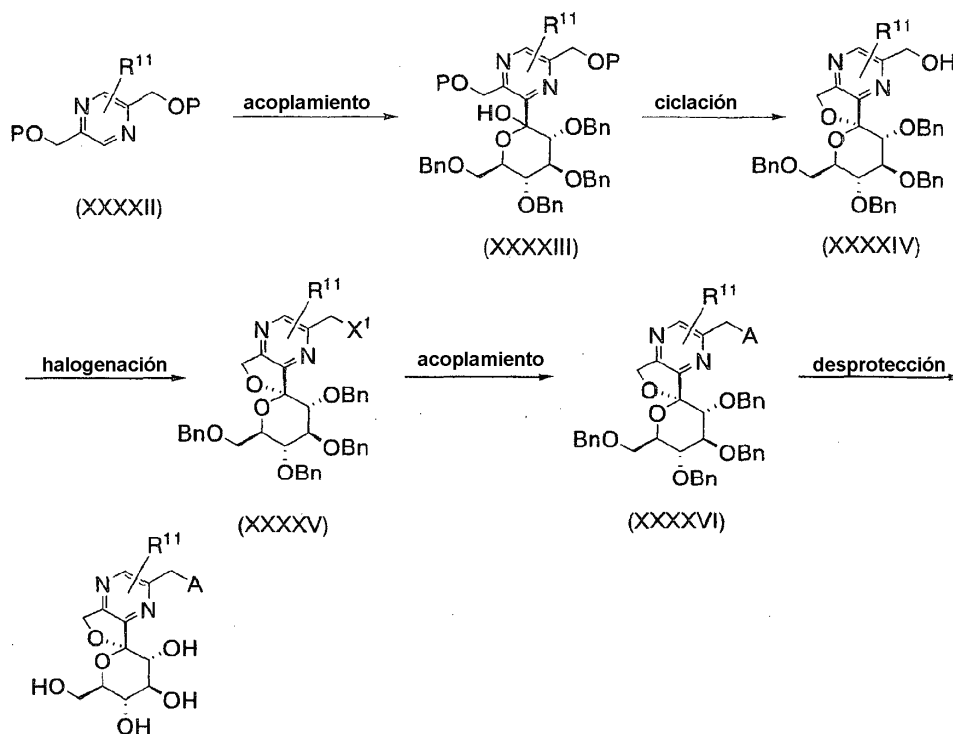
5 en donde R<sup>11</sup> tiene el mismo significado que se define anteriormente para los sustituyentes en Ar<sup>1</sup>, G representa -O-,  
 -S- o -NP-, P representa un grupo protector para un grupo amino, A se define como antes, y X<sup>1</sup> representa un átomo  
 de halógeno.

10 El compuesto (XXXV) se trata con un reactivo de Grignard o similar, para proporcionar el compuesto (XXXVI),  
 seguido por el uso de un agente reductor tal como trietilsilano para obtener el compuesto (XXXVII). Este compuesto  
 se trata con una base tal como LDA y después se trata con oxirano para obtener el compuesto (XXXVIII), seguido de  
 protección del grupo hidroxilo para obtener el compuesto (XXXIX). La conversión del compuesto (XXXIX) en el  
 compuesto (XXXX) se lleva a cabo de la misma manera que se muestra en el Esquema 4 para la conversión del  
 compuesto (XXIII) en el compuesto (XI). El compuesto (XXXXI) se puede desproteger para preparar el compuesto de  
 15 la presente invención.

El compuesto de la presente invención también se puede preparar como se muestra en el siguiente Esquema 8:

## Esquema 8

[Formula 11]



en donde  $R^{11}$  tiene el mismo significado que se define anteriormente para los sustituyentes en  $Ar^1$ , A se define como antes,  $X^1$  representa un átomo de halógeno, y P representa un grupo protector para un grupo hidroxilo.

Compuesto (XXXXIII), que se prepara mediante una reacción de acoplamiento utilizando el Compuesto (XXXXII), se cicla y se desprotege en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico para proporcionar el Compuesto (XXXXIV). El compuesto resultante se trata con un agente de halogenación (p. ej. cloruro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo y similares) en un disolvente apropiado (p. ej., dimetilsulfóxido, dimetilformamida y similares) para proporcionar el Compuesto (XXXXV). Después de eso, se hace reaccionar el compuesto resultante con ácido borónico (p. ej., ácido fenilborónico y similares) en presencia de un catalizador de paladio (p. ej. acetato de paladio, DPPF y similares) para proporcionar el Compuesto (XXXXVI). Desprotegiendo el compuesto resultante, se puede producir el compuesto de la presente invención.

La manera de preparar el compuesto de la presente invención no está limitada a las realizaciones ilustradas anteriormente. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención también se puede sintetizar a través de cualquier combinación de las etapas incluidas en los Esquemas 1 a 8.

## Ejemplos

La presente invención se describirá adicionalmente en más detalle por medio de los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo, que no están destinados a limitar el alcance de la invención.

En los siguientes ejemplos, los símbolos individuales son los definidos a continuación:

RMN: espectro de resonancia magnética nuclear (patrón interno TMS), EM: espectrometría de masas, y HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento.

El RMN, el EM y la HPLC se midieron utilizando los siguientes aparatos.

RMN: JEOL JNM-EX-270 (270 MHz) o Bruker ARX300 (300 MHz) o Varian Mercury 300 (300 MHz) o JEOL JNM-ECP400 (400 MHz)

EM: Thermo Finigan LCQ o Waters Micromass ZQ o espectrómetro de masas triple cuadrupolo Q-micro

HPLC: Waters 2690/2996 (detector)

## Ejemplo 1

1,1-anhidro-1-C- [5-(4-etilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-(3-D-glucopiranososa

## 1) Síntesis de (2-bromo-4-hidroximetilfenil)metanol

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de ácido 2-bromo-tereftálico (5,0 g, 20,4 mmoles) en THF (50 ml), se le añadió gota a gota a 0°C una solución en THF de BH<sub>3</sub> (1,09 M, 74,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la adición de THF-agua (1:1) a esta solución, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:2)) para proporcionar el compuesto del título (4,1 g, 92%)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,48 (4H, t, J = 5,1 Hz), 5,27 (1H, t, J = 6 Hz), 5,37 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45-7,49 (2H, m)  
MS (ESI<sup>+</sup>): 240 [M + Na]<sup>+</sup>

## 2) Síntesis de 2-bromo-1,4-bis(tritiloximetil)benceno

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de cloruro de tritilo (11,58 g, 41,6 mmoles) y (2-bromo-4-hidroximetilfenil)metanol (4,1 g, 18,9 mmoles) en DMF (12 ml), se le añadieron trietilamina (5,8 ml, 41,6 mmoles) y DMAP (369,2 mg, 3,02 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente y después se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:2)) para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, 18%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,20 (4H, d, J = 18 Hz), 7,22-7,34 (21H, m), 7,47-7,53 (12H, m)

## 3) Síntesis de 3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-2-(2,5-bis(tritiloximetil)fenil)tetrahidropiran-2-ol

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 2-bromo-1,4-bis(tritiloximetil)benceno (255,3 mg, 0,36 mmoles) en tolueno (1,5 ml), se le añadió gota a gota una solución en ciclohexano de sec-butil-litio (0,99 M, 367 µl, 0,36 mmoles) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 30 minutos. Esta solución se añadió gota a gota a -78°C a una solución de 3,4,5-trisbenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ona (140 mg, 0,26 mmoles) en tolueno (1,5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:5)) para proporcionar el compuesto del título (242 mg, 80%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,34 (1H, t, J = 9,3 Hz), 3,46-3,51 (3H, m), 3,78 (1H, d, J = 10,8 Hz), 3,92 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,00-4,05 (1H, m), 4,8-4,16 (3H, m), 4,31 (2H, s), 4,41 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,49-4,58 (2H, m), 4,77-4,84 (3H, m), 6,75 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,95 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,2-7,7 (1H, m), 7,11-7,32 (35H, m), 7,47-7,59 (12H, m), 7,69 (1H, d, J = 7,5 Hz)  
MS (ESI<sup>+</sup>): 1184 [M + Na]<sup>+</sup>

## 4) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[2,5-bis(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 3,4,5-trisbenciloxi-6-benciloximetil-2-(2,5-bis(tritiloximetil)fenil)tetrahidropiran-2-ol (242 mg, 0,21 mmoles) en acetónitrilo (3 ml), se le añadieron trietilsilano (36 µl, 0,23 mmoles) y complejo trifluoruro de boro éter dietílico (29 µl, 0,23 mmoles) a -40°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de agitar a 0°C durante 1 hora adicional, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:4)) para proporcionar el compuesto del título (77,5 mg, 56%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,62-3,71 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,77-3,92 (3H, m), 4,7-4,18 (3H, m), 4,40-4,63 (6H, m), 4,83-4,95 (3H, m), 5,17 (2H, s), 6,75 (2H, s), 7.6 a 7.31 (25H, m)  
MS (ESI<sup>+</sup>): 681 [M + Na]<sup>+</sup>

## 5) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[2,5-bis(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[2,5-bis(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (77,5 mg, 0,12 mmoles) en cloruro de metileno (1,5 ml), se le añadió reactivo peryodinano de

Dess-Martin (74,8 mg, 0,18 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:4)) para proporcionar el compuesto del título 25,2 mg, 33%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,66 (1H, d, J = 10,8 Hz), 3,76-3,95 (3H, m), 4,8 a 4,11 (1H, m), 4,15 a 4,27 (2H, m), 4,47 (2H, dd, J = 12, 21,3Hz), 4,65 (2H, d, J = 10,8 Hz), 4,88 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,95 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,77 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,3 a 7,15 (3H, m), 7,19-7,41 (18H, m), 7,53 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,85 (1H, s)

MS ( $\text{ESI}^+$ ): 679 [M + Na] $^+$

6) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)hidroximetil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[2,5-bis-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa (25,2 mg, 0,038 mmoles) en éter dietílico (0,3 ml), se le añadió una solución de THF de bromuro de 4-etilfenilmagnesio (0,5 M, 153  $\mu\text{L}$ , 0,077 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:4)) para proporcionar el compuesto del título (23,3 mg, 80%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,53 (2H, q, J = 7,2 Hz, J = 7,8 Hz), 3,63 (1H, d, J = 9,9 Hz), 3,78-3,90 (3H, m), 4,08-4,11 (2H, m), 4,43-4,64 (4H, m), 4,89 (3H, d, J = 10,2 Hz), 5,17 (2H, s), 5,81 (1H, s), 6,67 (2H, s), 7,00-7,47 (25H, m)

7) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)hidroximetil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-benzil- $\beta$ -D-glucopiranososa (23,3 mg, 0,031 mmoles) en acetonitrilo (1 ml), se le añadieron trietilsilano (5,8  $\mu\text{l}$ , 0,037 mmoles) y complejo trifluoruro de boro éter dietílico (3,8  $\mu\text{l}$ , 0,031 mmoles) a -40°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:10)) para proporcionar el compuesto del título (18,9 mg, 83%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,55 (2H, q, J = 7,2, 7,8 Hz), 3,63 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,77-3,81 (1H, dd, J = 3,6, 3,9 Hz), 3,83 (1H, s), 3,86 (1H, s), 3,95 (2H, s), 4,00 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,6 a 4,11 (2H, m), 4,47 (2H, d, J = 12 Hz), 4,60 (2H, d, J = 12,3 Hz), 4,64 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 3 Hz), 4,89 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,17 (2H, dd, J = 5,1, 12,3 Hz), 6,71 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,96-7,31 (25H, m)

MS ( $\text{ESI}^+$ ): 769 [M + Na] $^+$

8) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)-2-metil (hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

A una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa (18,9 mg, 0,025 mmoles) en metanol (1 ml) y acetato de etilo (1 ml), se le añadió catalizador de paladio al 10% (2 mg). Bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y después se filtró para eliminar el catalizador. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = cloruro de metileno:metanol (10:1)) para proporcionar el compuesto del título (9,8 mg, 99%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,19 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, q, J = 7,5, 7,8 Hz), 3,41-3,47 (1H, m), 3,64 (1H, dd, J = 6 Hz), 3,73-3,83 (4H, m), 3,95 (2H, s), 5,11 (2H, dd, J = 7,8, 12,3 Hz), 7,6-7,12 (4H, m), 7,16-7,23 (3H, m)

MS ( $\text{ESI}^+$ ): 387 [M + 1] $^+$

Tiempo de retención HPLC: 11,4 minutos

<Condiciones de HPLC>

Columna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5  $\mu\text{m}$

Fase móvil: gradiente de 20 minutos de TFA al 0,1%/MeCN (5%) + TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O (95%) a TFA al 0,1%/MeCN (100%), seguido de 5 minutos de elución en las mismas condiciones (TFA al 0,1%/MeCN (100%))

Velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Condiciones de detección: gráfica total sumada a lo largo de todo el intervalo de longitud de onda de 230 a 400 nm

### Ejemplo 2

#### 1,1-anhidro-1-C- [5-(2-benzotiofenilo)-2-metil(hidroxiometil)fenil]-β-D-glucopiranososa

#### 1) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(2-benzotiofenil)hidroxiometil-2-(hidroxiometil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de benzotiofeno (51,8 mg, 0,386 mmoles) en THF (750 l), se le añadió gota a gota una solución en hexano de n-butil-litio (2,71 M, 130 µl, 0,352 mmoles) a -78°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C, y se añadió gota a gota a esto una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-formil-2-(hidroxiometil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (207 mg, 0,315 mmoles) en THF (450 µl). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:3)) para proporcionar el compuesto del título (266 mg) en forma de una mezcla de diastereoisómeros con rendimiento cuantitativo

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,45 (0,6H, d, J = 3,8 Hz), 2,56 (0,4H, d, J = 4,0 Hz), 3,61-3,69 (1H, m), 3,75-3,87 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J = 9,6, 9,6 Hz), 4,5-4,18 (3H, m), 4,41-4,65 (4H, m), 4,84-4,95 (3H, m), 5,21 (2H, s), 6,08 (0,4H, d, J = 3,8 Hz), 6,11 (0,6H, d, J = 4,0 Hz), 6,68-6,76 (2H, m), 7,00-7,40 (21H, m), 7,40-7,70 (5H, m)

#### 2) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(2-benzotiofenil)metil-2-(hidroxiometil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(2-benzotiofenil)-hidroxiometil-2-(hidroxiometil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (249 mg, 0,315 mmoles) en acetonitrilo (3 ml), se le añadieron trietilsilano (60 µl, 0,376 mmoles) y complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (42 µl, 0,331 mmoles) a -40°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la adición de carbonato de potasio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:4)) para proporcionar el compuesto del título (103 mg, 42%) en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,66 (1H, dd, J = 1,8, 11,1 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 3,7, 11,2 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 9,5, 9,5 Hz), 3,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,5-4,15 (3H, m), 4,21 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,49 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,61 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,83-4,95 (3H, m), 5,18 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,19 (1H, d, J = 12,5 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 8,2, 1,7 Hz), 6,93 (1H, s), 7,06-7,36 (23H, m), 7,50 (1H, dd, J = 7,2, 1,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz)

#### 3) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C- [5-(2-benzotiofenilo)-2-metil(hidroxiometil)fenil]-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(2-benzotiofenil)metil-2-(hidroxiometil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (30,7 mg, 0,0396 mmoles) y pentametilbenceno (60,6 mg, 0,409 mmoles) en diclorometano (2 ml), se le añadió una solución 1,0 M en diclorometano de tricloruro de boro (400 µl, 0,400 mmoles) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la adición de metanol, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina (solución de desarrollo = metanol: diclorometano (1:10)) para proporcionar el compuesto del título (10,4 mg, 63,8%).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,44 (1H, ddd, J = 9,0, 5,3, 3,5 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 11,6, 5,3 Hz), 3,72-3,86 (4H, m), 4,27 (2H, s), 5,10 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,14 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,07 (1H, s), 7,18-7,37 (5H, m), 7,66 (1H, dd, J = 1,5, 7,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,1 Hz)

MS (ESI<sup>+</sup>): 414 [M]<sup>+</sup>

Tiempo de retención HPLC: 12,3 minutos

<Condiciones de HPLC>

Columna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5 µm

Fase móvil: gradiente de 20 minutos de TFA al 0,1%/MeCN (5%) + TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O (95%) a TFA al 0,1%/MeCN

(100%), seguido de 5 minutos de elución en las mismas condiciones (TFA al 0,1%/MeCN (100%))  
 Velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto  
 Temperatura de la columna: temperatura ambiente  
 Condiciones de detección: gráfica total sumada a lo largo de todo el intervalo de longitud de onda de 230 a 400 nm

5

## Ejemplo 3

1,1-Anhidro-1-C- [5-(4-metoxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

10 1) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)hidroximetil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa

15 Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-formil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa (2,01 g, 3,06 mmoles) en éter dietílico (24 ml), se añadió una solución en THF de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (0,5 M, 12,24 ml, 6,12 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:4)) para proporcionar el compuesto del título (2,15 g, 92%).

20

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,63 (1H, d, J = 9,9 Hz), 3,69 (3H, s), 3,78-3,90 (3H, m), 4,8-4,11 (2H, m), 4,43-4,64 (4H, m), 4,89 (3H, d, J = 10,2 Hz), 5,17 (2H, s), 5,81 (1H, s), 6,67 (2H, m), 7,06-7,48 (25H, m)

25 2) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa

30 Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)hidroximetil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa (270 mg, 0,353 mmoles) en cloruro de metileno (2,7 ml), se le añadieron trietilsilano (281  $\mu\text{l}$ , 1,764 mmoles) y complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (47  $\mu\text{l}$ , 0,37 mmoles) a -40°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:10)) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 90%).

35

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,63 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,69 (3H, s), 3,77-3,81 (1H, dd, J = 3,9, 3,6 Hz), 3,83 (1H, s), 3,86 (1H, s), 3,92 (2H, s), 3,99 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,6-4,14 (2H, m), 4,47 (2H, d, J = 12 Hz), 4,56 (1H, s), 4,61 (2H, d, J = 12,3 Hz), 4,84 (1H, d, J = 3 Hz), 4,89 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,16 (2H, dd, J = 12,3, 5,1 Hz), 6,60-6,70 (4H, m), 6,98 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,07-7,31 (21H, m)

40

3) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

45 A una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa (280 mg, 0,381 mmoles) en metanol (1 ml) y acetato de etilo (1 ml), se le añadió catalizador de paladio al 10% (28,7 mg) y se añadió adicionalmente HCl 2 N (15,2  $\mu\text{l}$ ). Bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y después se filtró para eliminar el catalizador. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución = cloruro de metileno: metanol (10:1)) para proporcionar el compuesto del título (114 mg, 98%).

50

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3,36-3,42 (1H, m), 3,60 (1H, dd, J = 6 Hz), 3,70 (3H, s), 3,71-3,79 (4H, m), 3,88 (2H, s), 5,02 (2H, dd, J = 12,3, 7,8 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,79-7,08 (2H, m), 7,12-7,18 (3H, m)

MS ( $\text{ESI}^+$ ): 388 [ $\text{M}$ ] $^+$

Tiempo de retención HPLC: 9,62 minutos

55

<Condiciones de HPLC>

Columna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5  $\mu\text{m}$

60 Fase móvil: gradiente de 20 minutos de TFA al 0,1%/MeCN (5%) + TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O (95%) a TFA al 0,1%/MeCN (100%), seguido de 5 minutos de elución en las mismas condiciones (TFA al 0,1%/MeCN (100%))

Velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Condiciones de detección: gráfica total sumada a lo largo de todo el intervalo de longitud de onda de 230 a 400 nm

Ejemplo 4

## 1,1-anhidro-1-C- [5-(4-isopropilfenil)-2- metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

## 1) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-isopropilfenil)hidroximetil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, una solución de 4-bromoisopropilbenceno (27,20 g, 136,62 mmoles) en THF (242 ml) se enfrió a -78°C, y se añadió una solución en hexano de n-butil-litio (2,67 M, 54,37 ml) gota a gota a la misma. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-formil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (56,08 g, 85,39 mmoles) en THF (232 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado para detener la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:3)) para proporcionar el compuesto del título (57,78 g, 87%) en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,08 (0,6H, d, J = 3,3 Hz), 2,15 (0,4H, d, J = 3,6 Hz), 2,75-2,81 (1H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 3,76-4,15 (6H, m), 4,42-4,64 (4H, m), 4,84-4,94 (3H, m), 5,12-5,22 (2H, m), 5,80-5,84 (1H, m), 6,64-6,68 (2H, s), 7,02-7,49 (25H, m)

## 2) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-isopropilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-isopropilfenil)hidroximetil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (2,186 g, 2,81 mmoles) en diclorometano (28 ml), se le añadieron trietilsilano (2,24 ml, 14,02 mmoles) y complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (0,38 ml, 3,00 mmoles) a -40°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después de la adición de carbonato de potasio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:5)) para proporcionar el compuesto del título (1,81 g, 85%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16 (6H, dd, J = 6,9, 0,8 Hz), 2,77-2,81 (1H, m), 3,65 (1H, dd, J = 11,0, 1,6 Hz), 3,78-3,87 (3H, m), 3,95-4,01 (3H, m), 4,6-4,15 (2H, m), 4,45 (2H, d, J = 12,1 Hz), 4,56-4,63 (2H, m), 4,64 (1H, s), 4,85-4,94 (3H, m), 5,15 (2H, dd, J = 17,6, 12,4 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,00-7,31 (25H, m)

## 3) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C- [5-(4-isopropilfenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

A una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-isopropilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (1,78 g, 2,34 mmoles) en metanol (11 ml) y acetato de etilo (11 ml), se le añadió catalizador de paladio al 10% (0,22 g). Bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se filtró para eliminar el catalizador. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = cloruro de metileno:metanol (10: 1)) para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 80%).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,21 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,82-2,86 (1H, m), 3,43-3,47 (1H, m), 3,64 (1H, dd, J = 12,1, 5,8 Hz), 3,74-3,81 (4H, m), 3,95 (2H, s), 5,11 (2H, dd, J = 19,5, 12,4 Hz), 7,11 (4H, s), 7,16,7,22 (3H, m)

MS (ESI<sup>+</sup>): 401 [M + 1]<sup>+</sup>

Tiempo de retención HPLC: 12,1 minutos

## &lt;Condiciones de HPLC&gt;

Columna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5 μm

Fase móvil: gradiente de 20 minutos de TFA al 0,1%/MeCN (5%) + TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O (95%) a TFA al 0,1%/MeCN (100%), seguido de 5 minutos de elución en las mismas condiciones (TFA al 0,1%/MeCN (100%))

Velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Condiciones de detección: gráfica total sumada a lo largo de todo el intervalo de longitud de onda de 230 a 400 nm

## Ejemplo 5

## 1,1-Anhidro-1-C- [5-(4-ciclopropilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

## 1) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-ciclopropilfenil)hidroximetil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa



Bajo una corriente de nitrógeno, a una suspensión de magnesio (0,27 g, 11,11 mmoles) y 4-bromociclopropilbenceno (2,00 g, 10,15 mmoles) en éter (21 ml), se le añadió 1,2-dibromoetano (0,014 ml, 0,16 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se enfrió a 0°C, seguido de la adición gota a gota de una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-formil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (5,10 g, 7,77 mmoles) en éter (21 ml). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado para detener la reacción. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con éter. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (solución = n-hexano: acetona (3: 1)) para proporcionar el compuesto del título (5,18 g, 86%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,55-0,59 (2H, m), 0,86 hasta 0,92 (2H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 2,12 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,62-4,15 (7H, m), 4,43-4,64 (4H, m), 4,86-4,90 (3H, m), 5,12-5,21 (2H, m), 5,78-5,88 (1H, m), 6,65-6,69 (1H, m), 6,85-7,41 (26H, m)

2) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-ciclopropilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-ciclopropilfenil)hidroximetil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (5,16 g, 6,66 mmoles) en diclorometano (67 ml), se le añadieron trietilsilano (5,30 ml, 33,18 mmoles) y complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (0,91 ml, 7,18 mmoles) a -40°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después de la adición de carbonato de potasio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución de desarrollo = acetato de etilo:n-hexano (1:4)) para proporcionar el compuesto del título (4,27 g, 85%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,56-0,58 (2H, m), 0,86-0,90 (2H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 3,77-3,86 (3H, m), 3,94 (2H, s), 3,99 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,7-4,14 (2H, m), 4,45 (2H, d, J = 12,1 Hz), 4,56-4,63 (2H, m), 4,85-4,90 (3H, m), 5,11-5,20 (2H, m), 6,68-6,71 (2H, m), 6,83-6,86 (2H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,9-7,31 (21H, m)

3) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-ciclopropilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-ciclopropilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa (2,55 g, 3,36 mmoles) y pentametilbenceno (4,99 g, 33,66 mmoles) en diclorometano (185 ml), se le añadió una solución 1,0 M en diclorometano de tricloruro de boro (33,26 ml, 33,26 mmoles) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la adición de metanol (185 ml), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina (solución de desarrollo = metanol:diclorometano (1:10)) para proporcionar el compuesto del título (0,67 g, 50%).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,59-0,64 (2H, m), 0,87-0,94 (2H, m), 1,82-1,87 (1H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,61 (1H, dd, J = 12,1, 5,8 Hz), 3,74-3,83 (4H, m), 3,94 (2H, s), 5,09 (2H, dd, J = 20,3, 12,4 Hz), 6,94-6,97 (2H, m), 7,5-7,8 (2H, m), 7,19 (3H, m)

MS (ESI<sup>+</sup>): 398 [M]<sup>+</sup>

Tiempo de retención HPLC: 11,4 minutos

<Condiciones de HPLC>

Columna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5 μm

Fase móvil: gradiente de 20 minutos de TFA al 0,1%/MeCN (5%) + TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O (95%) a TFA al 0,1%/MeCN (100%), seguido de 5 minutos de elución en las mismas condiciones (TFA al 0,1%/MeCN (100%))

Velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Condiciones de detección: gráfica total sumada a lo largo de todo el intervalo de longitud de onda de 230 a 400 nm

Ejemplo 6

1,1-anhidro-1-C-[5-(4-n-propilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

La 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-ciclopropilfenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranososa obtenida en el Ejemplo 5 (1,68 g, 2,21 mmoles) se disolvió en metanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). A esta solución, se le añadió catalizador de paladio al 10% (0,21 g). Bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente y después se filtró para eliminar el catalizador. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

## ES 2 567 439 T3

(solución = cloruro de metileno:metanol (10: 1)) para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, 73%).

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,57-1,64 (2H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,65 (1H, dd, J = 11,8, 5,5 Hz), 3,75-3,85 (4H, m), 3,95 (2H, s), 5,09 (2H, dd, J = 19,2, 12,4 Hz), 7,4-7,22 (7H, m)

5 MS ( $ESI^+$ ): 401 [M + 1]<sup>+</sup>

Tiempo de retención HPLC: 12,3 minutos

<Condiciones de HPLC>

10 Columna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5  $\mu$ m

Fase móvil: gradiente de 20 minutos de TFA al 0,1%/MeCN (5%) + TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O (95%) a TFA al 0,1%/MeCN (100%), seguido de 5 minutos de elución en las mismas condiciones (TFA al 0,1%/MeCN (100%))

Velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

15 Condiciones de detección: gráfica total sumada a lo largo de todo el intervalo de longitud de onda de 230 a 400 nm

Ejemplo 7

20 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-etilfenilo) -2-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

1) Síntesis de éster metílico de ácido 2-bromo-4-(etilfenilo)benzoico

25 A una solución de éster metílico de ácido 2-bromo-4-fluoro-benzoico (488 mg, 2,09 mmoles) en DMF anhidro (15 ml), se añadieron 4-etilfenol (256 mg, 2,09 mmoles) y carbonato de potasio (289 mg, 2,09 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de agitación en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas a 160°C. La mezcla de reacción se enfrió y, después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1:20)) para proporcionar el

30 compuesto del título (455 mg, 65%) .

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,67 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,90 (3H, s), 6,88-6,93 (1H, m), 6,94-7,01 (2H, m), 7,19-7,26 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,7 Hz)

35 2) Síntesis de [2-bromo-4-(4-etilfenilo)fenil]metanol

40 Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 2-bromo-4-(etilfenilo) de éster metílico del ácido benzoico (90 mg, 0,269 mmoles) en tolueno anhidro (2 ml), una solución en tolueno de DIBAL (1 M, 0,537 ml, 0,537 mmoles) se añadió gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C, seguido de la adición de ácido clorhídrico 1 N (0,2 ml) y éter (3,5 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1: 5)) para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 94%).

45 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,71 (2H, s), 6,91-6,97 (3H, m), 7,15-7,21 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,4 Hz)

50 3) Síntesis de bromuro de (2-tritiloximetil)-5-(4-etilfenilo)fenilo

55 Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de [2-bromo-4-(4-etilfenilo)fenil]metanol (493 mg, 1,61 mmoles) en una mezcla de DMF anhidra (5 ml) y cloruro de metileno (5 ml), se le añadieron cloruro de tritilo (492 mg, 1,77 mmoles), trietilamina (0,247 ml, 1,77 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (50 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1:9)) para proporcionar el compuesto del título (880 mg, 99%).

60 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,19 (2H, s), 6,91-7,34 (15H, m), 7,49-7,53 (6H, m), 7,64-7,68 (1H, m)

4) Síntesis de 3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-2-[5-(4-etilfenilo)-2-tritiloximetilfenil]tetrahidropiran-2-ol

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de bromuro de (2-tritiloximetil)-5-(4-etilfenoxi)fenilo (766 mg, 1,39 mmoles) en THF anhidro (15 ml), se añadió gota a gota una solución en hexano de n-butil-litio (1,6 M, 0,92 ml, 1,47 mmoles) a -78°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución se le añadió gota a gota una solución de 3,4,5-trisbenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ona (751 mg, 1,39 mmoles) en THF anhidro (1,5 ml) a -78°C y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1:7)) para proporcionar el compuesto del título (615 mg, 43%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,30-3,59 (4H, m), 3,80-4,05 (3H, m), 4,25-4,39 (5H, m), 4,46-4,62 (2H, m), 4,72-4,85 (3H, m), 6,80-7,59 (42H, m)

#### 5) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenoxi)-2-(hidroximetil)-fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-2-[5-(4-etilfenoxi)-2-tritiloximetilfenil]tetrahidropiran-2-ol (547 mg, 0,54 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadieron trietilsilano (0,095 ml, 0,60 mmoles) y TFA (0,046 ml, 0,60 mmoles) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de carbonato de potasio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1:4)) para proporcionar el compuesto del título (405 mg, 99%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,59-3,87 (4H, m), 4,4-4,21 (3H, m), 4,41-4,68 (4H, m), 4,81-4,95 (3H, m), 5,11-5,24 (2H, m), 6,77-6,91 (4H, m), 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,01-7,36 (22H, m)  
MS ( $\text{ESI}^+$ ): 772 [M + Na] $^+$

#### 6) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenoxi)-2-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

A una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenoxi)-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa (429 mg, 0,57 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (12 ml) y metanol (12 ml), se le añadió catalizador de paladio 10% (400 mg). Bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y después se filtró para eliminar el catalizador. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución = cloruro de metileno: metanol (10: 1)) para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 88%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,40-3,46 (1H, m), 3,63-3,85 (5H, m), 5,10 (2H, m), 6,87-7,03 (4H, m), 7,14-7,28 (3H, m)

MS ( $\text{ESI}^+$ ): 411 [M + Na] $^+$

#### Ejemplo 8

#### 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(2-hidroxietil)tiofen-3-il]- $\beta$ -D-glucopiranososa

##### 1) Síntesis de (4-bromo-tiofen-2-il)-(4-etil-fenil)-metanol

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 4-bromo-2-tiofenocarboxaldehído (10,0 g, 52,3 mmoles) en THF anhidro (100 ml), se le añadió gota a gota una solución en hexano de n-butil-litio (1,6 M, 34,35 ml, 55,0 mmoles) a -78°C durante 5 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-4-etilbenceno (10,2 g, 55,0 mmoles) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y, después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo: n-hexano (01:10)) para proporcionar el compuesto del título (7,1 g, 45%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,42 (1H, s), 2,65 (2H, q, J = 7,5 Hz), 5,93 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz)

##### 2) Síntesis de 4-bromo-2-(4-etil-fenil)metil-tiofeno

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de (4-bromo-tiofen-2-il)-(4-etil-fenil)-metanol (7,10 g, 23,9 mmoles) en cloruro de metileno (70 ml), se añadieron trietilsilano (4,6 ml, 28,7 mmoles) y complejo trifluoruro de boro y éter

dietílico (3,33 ml, 26,3 mmoles) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de metanol-agua al 50% (1 ml), la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo: n-hexano (1:50)) para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, 51%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,06 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,14 (4H, s)

### 3) Síntesis de 2-[3-bromo-5-((4-etilfenil)metil)tiofen-2-il]etanol

Bajo una corriente de nitrógeno, a 4-bromo-2-((4-etilfenil)metil)tiofeno (2,80 g, 10,0 mmoles) en THF anhidro (40 ml), se le añadió LDA (2,0 M, 5,50 ml, 11,0 ml) gota a gota a -78°C durante 5 minutos. Después la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se añadió una solución en THF de óxido de etileno (10 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1:9)) para proporcionar el compuesto del título (2,55 g, 78%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 (1H, s), 2,63 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,00 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,14 (4H, s)

### 4) Síntesis de 3-bromo-5-(4-etilfenil)-metil-2-(2-tritiloxietil)tiofeno

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 2-[3-bromo-5-((4-etilfenil)metil)tiofen-2-il]-etanol (2,55 g, 7,84 mmoles) en una mezcla de DMF anhidra (15 ml) y cloruro de metileno (15 ml), se le añadió cloruro de tritilo (3,29 g, 11,8 mmoles). A esta solución, se le añadieron trietilamina (1,64 ml, 11,8 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (77 mg, 0,63 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 horas. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1:20)) para proporcionar el compuesto del título (3,60 g, 81%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,26 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,00 (2H, s), 6,60 (1H, s), 7,12 (4H, s), 7,12-7,27 (9H, m), 7,37-7,40 (6H, m)

### 5) Síntesis de 3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-2-[5-(4-etilfenil)metil-2-(2-tritiloxietil)tiofen-3-il]-tetrahidropiran-2-ol

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 3-bromo-5-(metil(4-etilfenil))-2-(2-tritiloxietil)tiofeno (1,45 g, 2,55 mmoles) en THF anhidro (40 ml), se le añadió gota a gota una solución en hexano de n-butil-litio (1,6 M, 1,76 ml, 2,81 mmoles) a -78°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución se añadió gota a gota una solución de 3,4,5-trisbenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ona (1,50 g, 2,81 mmoles) en THF anhidro (10 ml) a -78°C y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo: n-hexano (1:20)) para proporcionar el compuesto del título (1,70 g, 65%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, t, J = 4,5 Hz), 2,56 (1H, d, J = 9,3 Hz), 2,62 (2H, q, J = 4,5 Hz), 3,26-3,31 (2H, m), 3,39 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 3,75-4,08 (8H, m), 4,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,60 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,66 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,87 (2H, q, J = 3,3 Hz), 4,95 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,25 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,2-7,31 (39H, m)  
MS (ESI $^+$ ): 1049 [M + Na] $^+$

### 6) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etil-fenil)-metil-2-(2-hidroxi-etil)-tiofen-3-il]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosas

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 3,4,5-tris-benciloxi-6-benciloximetil-2-[5-(4-etil-bencil)-2-(2-tritiloxietil)-tiofen-3-il]-tetrahidropiran-2-ol (1,70 g, 1,68 mmoles) en cloruro de metileno (60 ml), se añadieron trietilsilano (0,30 ml, 1,85 mmoles) y complejo de éter dietílico (0,234 ml, 1,85 mmoles) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de carbonato de potasio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El

residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo: n-hexano (1:9)) para proporcionar el compuesto del título (1,14 g, 84%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (3H, t, J = 4,5 Hz), 2,56-2,59 (3H, m), 3,2 a 3,9 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,75-3,81 (3H, m), 3,95-4,12 (6H, m), 4,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,50 (2H, dd, J = 6,9, 9,0 Hz), 4,60 (2H, m), 4,86 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,93 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,62 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 3,9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,16-7,33 (18H, m)  
MS ( $\text{ESI}^+$ ): 789 [M + Na] $^+$

#### 7) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C- [(4-etil-fenil)-metil-2-(2-hidroxi-etil) tiofen-3-il]- $\beta$ -D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(2-hidroxi-etil)tiofen-3-il]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa (1,14 g, 1,46 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (50 ml), se le añadió pentametilbenceno (3,25 g, 21,9 mmoles) a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió adicionalmente tricloruro de boro (14,6 ml, 14,6 mmoles), seguido de agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Después de la adición de metanol, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (solución = cloruro de metileno:metanol (20: 1)) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 59%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,52-2,64 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,34-3,37 (1H, m), 3,61-3,83 (5H, m), 3,96-4,05 (4H, m), 6,67 (1H, s), 7,9-7,15 (4H, m)  
MS ( $\text{ESI}^+$ ): 407 [M + 1] $^+$

#### Ejemplo 9

#### 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-bifenil)metil-2-hidroximetil]fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

##### 1) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C- [2,5-bis-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

La 1,1-anhidro-1-C- [2,5-bis-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa sintetizada en el Ejemplo 1 (0,59 g, 0,90 mmoles) y pentametilbenceno (1,33 g, 8,95 mmoles) se disolvieron en diclorometano (48 ml). A esta solución, bajo una corriente de nitrógeno, se le añadió una solución 1,0 M en diclorometano de tricloruro de boro (8,95 ml, 8,95 mmoles) a  $-78^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la adición de metanol (48 ml), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina (disolución de revelado = metanol:diclorometano (1: 6)) para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 67%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3,47-3,50 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,75-3,85 (4H, m), 4,63 (2H, s), 5,13 (2H, dd, J = 12,6, 19,5 Hz), 7,23-7,37 (3H, m)  
MS ( $\text{ESI}^+$ ): 299 [M + 1] $^+$

##### 2) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C- [2--5-clorometil(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[2,5-bis(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa (100 mg, 0,34 mmoles) en DMSO (0,19 ml, 2,68 mmoles), se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (114  $\mu\text{l}$ , 0,91 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Al producto en bruto obtenido mediante destilación de los componentes volátiles, se le añadieron sucesivamente N-metilmorfolina (0,74 ml, 6,70 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (41 mg, 0,34 mmoles) y anhídrido acético (0,32 ml, 3,35 mmoles) y la mezcla se agitó en hielo durante 1 hora y 10 minutos. Después de la adición de cloruro de sodio acuoso saturado (1 ml) y agua (1 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (1,5 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (n-hexano (disolución de revelado = metanol:diclorometano (1:2,5)) para proporcionar el compuesto del título (122,9 mg, 76%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,74 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,05 (1H, s), 2,08 (3H, s), 3,99-4,08 (1H, m), 4,24-4,37 (2H, m), 4,61 (2H, s), 5,12-5,34 (3H, m), 5,56-5,67 (2H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,38-7,47 (2H, m)

##### 3) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-bifenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-clorometil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa (250 mg, 0,516 mmoles) en tolueno (2,5 ml), se le añadieron trifenilfosfina (20,3 mg, 0,078 mmoles), acetato de paladio (8,7 mg, 0,039 mmoles), ácido 4-bifenilborónico (204 mg, 1,03 mmoles) y fosfato de potasio (219 mg, 1,03 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  y se agitó durante 15 horas. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la mezcla de reacción se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó a presión reducida para eliminar el

disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (disolución de revelado = acetato de etilo:hexano (1: 2)) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 90%).

5 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,71 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,06 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,25-4,36 (2H, m), 5,17 (2H, dd, J = 12,5, 25,8Hz), 5,26-5,33 (2H, m), 5,58-5,63 (2H, m), 7,15-7,34 (6H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,51-7,58 (4H, m)

#### 4) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-bifenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

10 A una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-bifenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa (280 mg, 0,465 mmoles) en metanol (3,0 ml), se le añadió carbonato de potasio (45 mg, 0,326 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (disolución de revelado = metanol:cloruro de metileno (1:15)) para proporcionar el compuesto del título (84 mg, 42%).

15 RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 3,40-3,51 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,75-3,84 (4H, m), 4,04 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,20 a 7,31 (6H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,50-7,58 (4H, m)  
MS ( $ESI^+$ ): 457 [M + Na] $^+$

#### 20 Ejemplo 10

#### 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

#### 25 1) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-benciloxi-fenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa

30 Utilizando 1,1-anhidro-1-C-[2--5-clorometil(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa y los reactivos apropiados, se repitió el mismo procedimiento que se utiliza en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título.

35 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,70 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,07 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,1-4,9 (1H, m), 4,23-4,36 (2H, m), 5,04 (2H, s), 5,15 (2H, dd, J = 12,6, 25,9Hz), 5,24-5,33 (1H, m), 5,53-5,66 (2H, m), 6,85-6,94 (2H, m), 7,03-7,47 (10H, m)  
MS ( $ESI^+$ ): 655 [M + Na] $^+$

#### 40 2) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-hidroxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa

45 A una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-benciloxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa (250 mg, 0,57 mmoles) en una mezcla de THF (7 ml) y metanol (7 ml), se le añadió catalizador de paladio al 10% (200 mg). Bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 12 horas y a continuación se filtró para eliminar el catalizador. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución de revelado = acetato de etilo: n-hexano (1:1)). para proporcionar el compuesto del título (193 mg, 90%)

50 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,70 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,07 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,1-4,9 (1H, m), 4,23-4,36 (2H, m), 4,65 (1H, s), 5,15 (2H, dd, J = 12,2, 25,9Hz), 5,24-5,33 (1H, m), 5,53-5,66 (2H, m), 6,72-6,78 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,11 a 7,24 (3H, m)  
MS ( $ESI^+$ ): 565 [M + Na] $^+$

#### 55 3) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa

60 A una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-hidroxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa (190 mg, 0,35 mmoles) en DMF (3 ml), se le añadieron éster (R)-tetrahidrofuran-3-ílico de ácido p-toluenosulfónico (102 mg, 0,42 mmoles) y carbonato de cesio (137 mg, 0,42 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1:2)) para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 79%).

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,71 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,12-2,21 (2H, m), 3,84-4,08 (7H, m), 4,22-4,36 (2H, m), 4,85-4,93 (1H, m), 5,16 (2H, dd, J = 12,5, 25,7Hz), 5,24-5,33 (1H, m), 5,53-5,66 (2H, m), 6,74-6,81 (2H,

m), 7,1-7,10 (2H, m), 7,11-7,19 (2H, m), 7,23 (1H, s)  
MS (ESI<sup>+</sup>): 635 [M + Na]<sup>+</sup>

4) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

Utilizando 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranososa y reactivos apropiados, se repitió el mismo procedimiento que se utiliza en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,00-2,28 (2H, m), 3,39-3,49 (1H, m), 3,60-3,98 (11H, m), 4,92-5,00 (1H, m), 5,10 (2H, m), 6,76-6,84 (2H, m), 7,8-7,15 (2H, m), 7,17-7,25 (3H, m)  
MS (ESI<sup>+</sup>): 467 [M + Na]<sup>+</sup>

Ejemplo 11

1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)-metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

Utilizando la 1,1-anhidro-1-C-[5-clorometil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranososa y los reactivos apropiados, se repitió el mismo procedimiento que se utiliza en el Ejemplo 10 para proporcionar el compuesto del título.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,1-2,29 (2H, m), 3,39-3,49 (1H, m), 3,60-4,01 (11H, m), 4,92-5,00 (1H, m), 5,10 (2H, m), 6,77-6,84 (2H, m), 7,8-7,16 (2H, m), 7,17-7,25 (3H, m)  
MS (ESI<sup>+</sup>): 467 [M + Na]<sup>+</sup>

Ejemplo 12

1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etinilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

1) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranososa

La 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-hidroxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranososa sintetizada en el Ejemplo 10 (185 mg, 0,341 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (5,0 ml). A esta solución, bajo una corriente de nitrógeno, se le añadió piridina (0,083 ml, 1,02 mmoles) a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota adicionalmente anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (0,086 ml, 0,511 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1:1)) para proporcionar el compuesto del título (217 mg, 94%).

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,70 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,07 (3H, s), 3,97-4,15 (3H, m), 4,23-4,37 (2H, m), 5,17 (2H, dd, J = 12,6, 25,9Hz), 5,24-5,33 (1H, m), 5,54-5,66 (2H, m), 7,13-7,33 (7H, m)

2) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-trimetilsilaniletinilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranososa

Bajo una corriente de nitrógeno, se mezclaron 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranososa (212 mg, 0,314 mmoles), trimetilsililacetileno (0,089 ml, 0,628 mmoles), trietilamina (0,2 ml, 1,44 mmoles) y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (11,0 mg, 0,016 mmoles). A esta mezcla, se le añadió DMF anhidro (3 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (1:2)) para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 48%).

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,23 (9H, s), 1,70 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,07 (3H, s), 3,93-4,08 (3H, m), 4,23-4,37 (2H, m), 5,16 (2H, dd, J = 12,6, 25,2Hz), 5,24-5,33 (1H, m), 5,51-5,66 (2H, m), 7,4-7,18 (4H, m), 7,22 (1H, s), 7,35-7,42 (2H, m)

3) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etinilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

Utilizando 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-trimetilsilaniletinilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranososa y los reactivos apropiados, se repitió el mismo procedimiento que se utiliza en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 3,40 (1H, s), 3,41-3,49 (1H, m), 3,62-3,70 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 4,01 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,17-7,25 (5H, m), 7,34-7,40 (2H, m)  
MS ( $ESI^+$ ): 383  $[M + 1]^+$

5

## Ejemplo 13

1,1-anhidro-1-C- [5-(4-hidroxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

10 Utilizando 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-hidroxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa sintetizado en el Ejemplo 10 y los reactivos apropiados, se repitió el mismo procedimiento que se ha utilizado en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título.

15 RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 3,39-3,52 (1H, m), 3,61-3,71 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 3,90 (2H, s), 5,10 (2H, m), 6,64-6,74 (2H, m), 6,97-7,06 (2H, m), 7,15-7,25 (3H, m)  
MS ( $ESI^+$ ): 397  $[M + Na]^+$

## Ejemplo 14

20 1,1-Anhidro-1-C- [5-(4-pirazol-1-il-fenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

## 1) Síntesis de ácido 4-pirazol-1-il-fenilborónico

25 Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1-(4-bromofenil)-1H-pirazol (995 mg, 4,46 mmoles) en THF anhidro (12 ml), se le añadió gota a gota una solución en hexano de n-butil-litio (1,6 M, 2,79 ml, 4,46 mmoles) a  $-78^\circ C$ . Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, esta solución se añadió gota a gota a  $-78^\circ C$  a una solución de borato de trimetilo (1,07 ml, 9,37 mmoles) en THF anhidro (8 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día y una noche.  
30 Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (desarrollo de solución = cloruro de metileno: metanol (50:1)) para proporcionar el compuesto del título (314 mg, 37%).

35 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6,45-6,50 (1H, m), 7,52-7,64 (4H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,3 Hz)  
MS ( $ESI^+$ ): 189  $[M + 1]^+$

2) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C- [5-(4-pirazol-1-ilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

40 Utilizando ácido 4-pirazol-1-il-fenilborónico, 1,1-anhidro-1-C-[5-clorometil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa y los reactivos apropiados, se repitió el mismo procedimiento que se utiliza en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título.

45 RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ ): 3,40-3,52 (1H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 4,05 (2H, s), 5,11 (2H, dd, J = 12,6, 19,8Hz), 6,46-6,52 (1H, m), 7,19-7,39 (5H, m), 7,59-7,72 (3H, m), 8,12-8,17 (1H, m)  
MS ( $ESI^+$ ): 425  $[M + 1]^+$

## Ejemplo 15

50 1,1-Anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)etil-2-(hidroximetil)fenil]- $\beta$ -D-glucopiranososa

1) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)etil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa

55 Bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 1,1-anhidro-1-C-[5-clorometil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa (200 mg, 0,41 mmoles) en THF anhidro (1,0 ml), se le añadieron gota a gota una solución de THF de tetraclorocuprato de litio (0,1 M, 0,124 ml, 0,012 mmoles) y N-metilpirrolidina (0,16 ml, 1,64 mmoles) a temperatura ambiente. Se añadió una solución en THF de bromuro de 4-metoxibencilmagnesio (0,25 M, 1,72 ml) gota a gota durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día y una noche. Después de la adición de ácido clorhídrico 2 N (2 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (disolución de revelado = acetato de etilo:n-hexano (2:3)) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 6%)

60 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,73 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,80-2,95 (4H, m), 3,79 (3H, s), 4,1-4,7 (1H,



m), 4,27-4,37 (2H, m), 5,13 (1H, d, J = 12,3 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,3 Hz), 5,27-5,34 (1H, m), 5,57- 5,67 (2H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, s), 7,25-7,26 (1H, m)

2) Síntesis de 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)etil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa

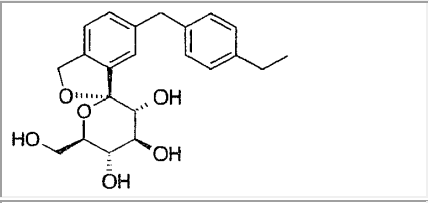
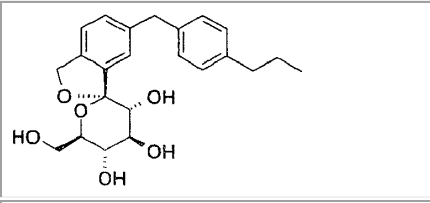
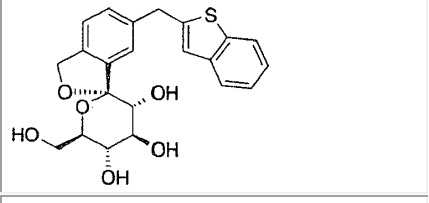
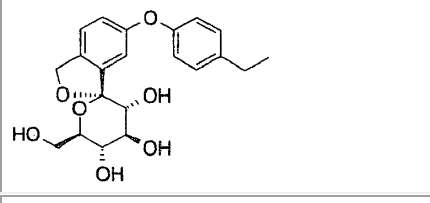
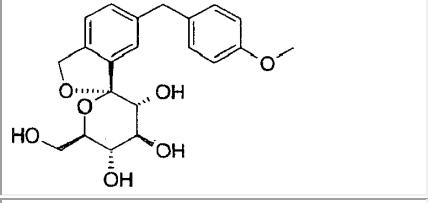
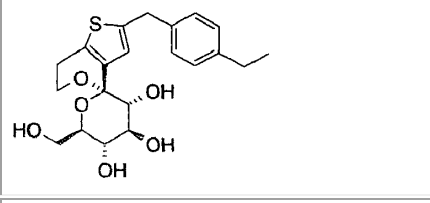
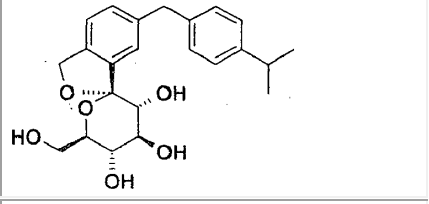
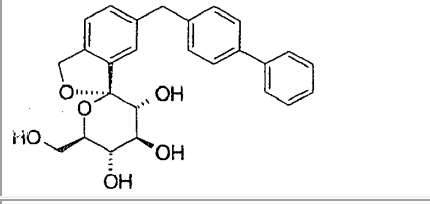
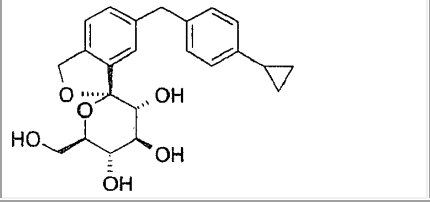
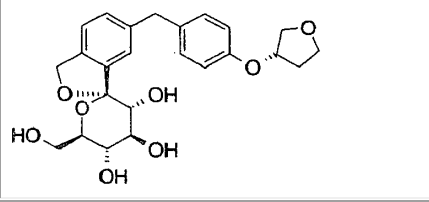
5 Utilizando 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)etil-2-(hidroximetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranososa y los reactivos apropiados, se repitió el mismo procedimiento que se utiliza en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título.

10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 2,70-2,90 (4H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,57-3,78 (8H, m), 5,02 (1H, d, J = 12,3 Hz), 5,07 (1H, d, J = 12,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,10 (2H, m), 7,15 (1H, s)  
MS (ESI<sup>+</sup>): 402 [M]<sup>+</sup>

15 Las Tablas 1-1 y 1-2 muestran las fórmulas estructurales de los compuestos preparados en los ejemplos anteriores. Los compuestos enumerados en las Tablas 1-3 a 1-8 también pueden prepararse fácilmente de la misma manera que se muestra en los ejemplos anteriores o esquemas de producción con o sin modificaciones mínimas evidentes para los expertos en la técnica.

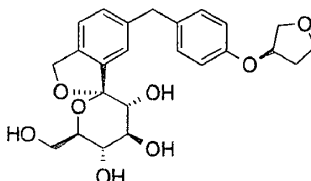
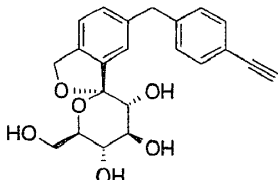
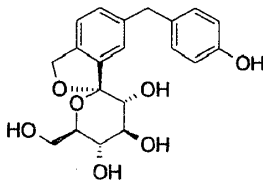
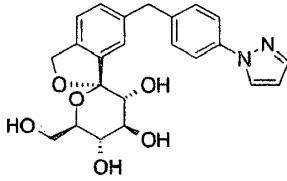
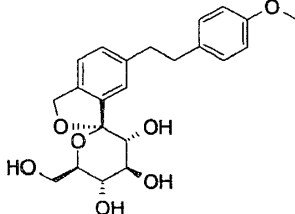
[Tabla 1-1]

20

Ejemplo 1		Ejemplo 6	
Ejemplo 2		Ejemplo 7	
Ejemplo 3		Ejemplo 8	
Ejemplo 4		Ejemplo 9	
Ejemplo 5		Ejemplo 10	

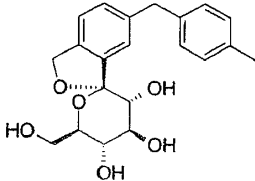
[Tabla 1-2]

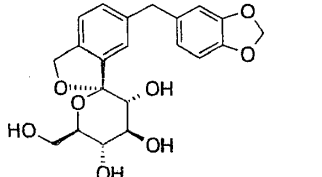
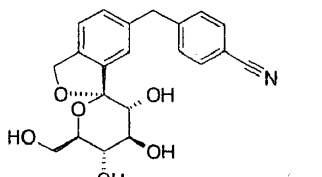
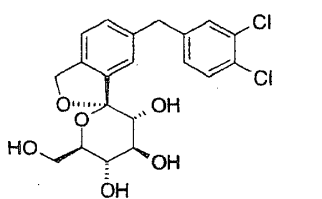
Tabla 1-2

Ejemplo 11	
Ejemplo 12	
Ejemplo 13	
Ejemplo 14	
Ejemplo 15	

[Tabla 1-3]

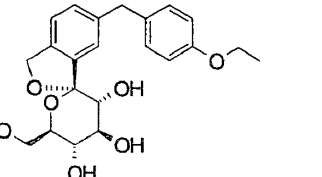
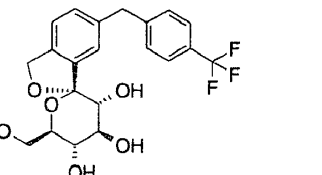
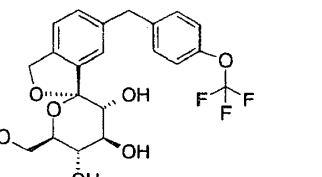
Tabla 1-3

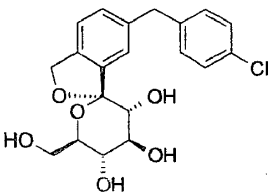
Ejemplo 16		<p>RMN <math>H^1</math> (<math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math>: 2,28 (3H, s), 3,41-3,50 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,75-3,83 (4H, m), 3,95 (2H, s), 5,10 (2H, m), 7,04-7,10 (4H, m), 7,17-7,22 (3H, m)</p> <p>MS (ESI +): 395 [M + Na]<sup>+</sup></p>
Ejemplo 17		<p>RMN <math>H^1</math> (<math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math>: 2,08 (3H, s), 3,44-3,51 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,75-3,84 (4H, m), 3,98 (2H, s), 5,10 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,17-7,25 (4H, m), 7,36-7,38 (2H, m)</p> <p>MS (ESI +): 438 [M + Na]<sup>+</sup></p>

Ejemplo 18		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,40-3,50 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,74-3,84 (4H, m), 3,91 (2H, s), 5,10 (2H, m), 5,87 (2H, s), 6,67-6,70 (3H, m), 7,21 (3H, s)
		MS (ESI +): 425 [M + Na] <sup>+</sup>
Ejemplo 19		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,37-3,50 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,74-3,84 (4H, m), 4,10 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,24 (3H, s), 7,41 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,1 Hz)
		MS (ESI +): 406 [M + Na] <sup>+</sup>
Ejemplo 20		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,40-3,51 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,73-3,84 (4H, m), 3,99 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,24 (3H, s), 7,36-7,41 (2H, m)
		MS (ESI +): 449 [M + Na] <sup>+</sup>

[Tabla 1-4]

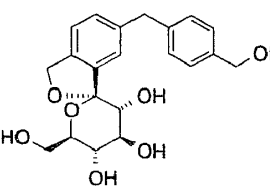
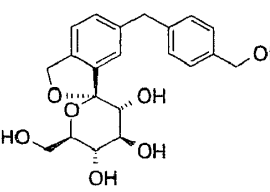
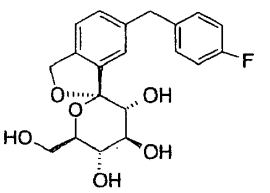
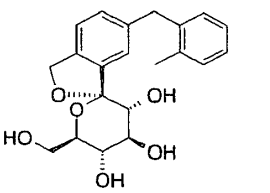
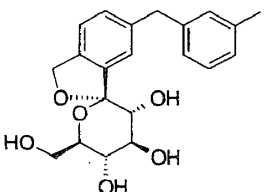
Tabla 1-4

Ejemplo 21		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,39-3,49 (1H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 3,93 (2H, s), 3,99 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,10 (2H, m), 6,77-6,83 (2H, m), 7,7-7,14 (2H, m), 7,20 (3H, m)
		MS (ESI +): 403 [M + 1] <sup>+</sup>
Ejemplo 22		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,39-3,50 (1H, m), 3,61-3,71 (1H, m), 3,71-3,85 (4H, m), 4,10 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,25 (3H, m), 7,37-7,45 (2H, m), 7,52-7,60 (2H, m)
		MS (ESI +): 427 [M + 1] <sup>+</sup>
Ejemplo 23		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,40-3,50 (1H, m), 3,62-3,70 (1H, m), 3,73-3,85 (4H, m), 4,03 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,11-7,36 (7H, m)
		MS (ESI +): 443 [M + 1] <sup>+</sup>
Ejemplo 24		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 2,43 (3H, s), 3,38-3,50 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 3,96 (2H, s), 5,10 (2H, m), 7,12-7,25 (7H, m)
		MS (ESI +): 405 [M + 1] <sup>+</sup>

Ejemplo 25		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,38-3,51 (1H, m), 3,58-3,70 (1H, m), 3,71-3,85 (4H, m), 3,99 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,15-7,29 (7H, m)
		MS (ESI +): 393 [M + 1] <sup>+</sup>

[Tabla 1-5]

Tabla 1-5

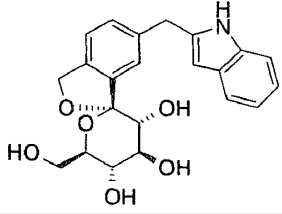
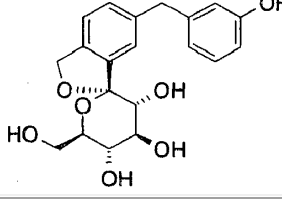
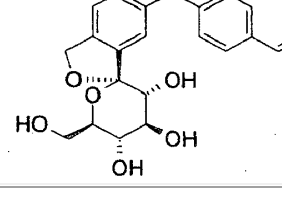
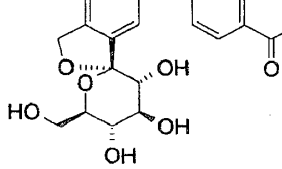
Ejemplo 26		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,39-3,49 (1H, m), 3,59-3,70 (1H, m), 3,71-3,86 (4H, m), 4,17 (2H, s), 5,12 (2H, m), 7,20-7,49 (6H, m), 7,68 (1H, s), 7,71-7,83 (3H, m)
		MS (ESI +): 431 [M + Na] <sup>+</sup>
Ejemplo 27		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,40-3,48 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,72-3,86 (4H, m), 4,00 (2H, s), 4,56 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,15-7,32 (7H, m)
		MS (ESI +): 411 [M + Na] <sup>+</sup>
Ejemplo 28		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,39-3,48 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,75-3,84 (4H, m), 3,99 (2H, s), 5,11 (2H, m), 6,97 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,19-7,23 (5H, m)
		MS (ESI +): 399 [M + Na] <sup>+</sup>
Ejemplo 29		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 2,25 (3H, s), 3,40-3,46 (1H, dd, J = 9,8, 8,7 Hz), 3,61-3,67 (1H, m), 3,70-3,84 (4H, m), 4,03 (2H, s), 5,10 (2H, m), 7,12-7,20 (7H, m)
		MS (ESI +): 395 [M + Na] <sup>+</sup>
Ejemplo 30		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 2,27 (3H, s), 3,42-3,48 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,75-3,85 (4H, m), 3,95 (2H, s), 5,10 (2H, m), 6,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 7,10-7,22 (4H, m)
		MS (ESI +): 373 [M + 1] <sup>+</sup>

[Tabla 1-6]

		Tabla 1-6
Ejemplo 31		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3,42-3,48 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,76-3,79 (4H, m), 3,96 (2H, s), 5,03 (2H, s), 5,11 (2H, m), 6,83-7,22 (3H, m), 6,83-7,22 (4H, m), 7,28-7,41 (5H, m)
		MS (ESI +): 465 [M + 1] <sup>+</sup>
Ejemplo 32		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3,42-3,48 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,76-3,84 (4H, m), 4,00 (2H, s), 5,10 (2H, m), 6,84-6,94 (2H, m), 7,22-7,26 (4H, m)
		MS (ESI +): 395 [M + 1] <sup>+</sup>
Ejemplo 33		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 2,83 (1H, d, J = 6,5 Hz), 2,92 (1H, d, J = 6,5 Hz), 3,34-3,41 (1H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,69-3,77 (4H, m), 3,91 (2H, s), 4,41 (1H, d, J = 6,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,04 (2H, d, J = 6,5 Hz), 7,09-7,15 (7H, m)
		MS (ESI +): 405 [M] <sup>+</sup>
Ejemplo 34		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3,40-3,51 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,74-3,84 (4H, m), 4,06 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,19 a 7,27 (3H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,67-7,71 (1H, m), 8,35-8,37 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 1,7 Hz)
		MS (ESI +): 360 [M + 1] <sup>+</sup>
Ejemplo 35		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3,08 (3H, s), 3,41-3,48 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,74-3,80 (4H, m), 4,13 (2H, s), 5,11 (2H, m), 7,22-7,27 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz)
		MS (ESI +): 437 [M + 1] <sup>+</sup>

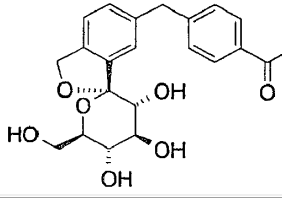
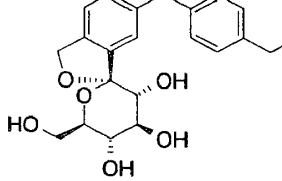
[Tabla 1-7]

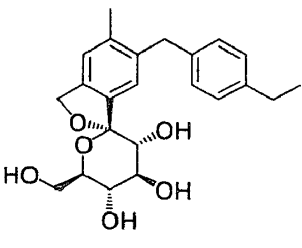
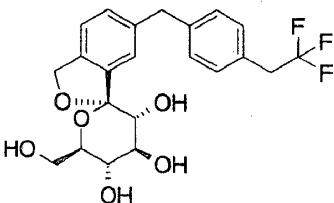
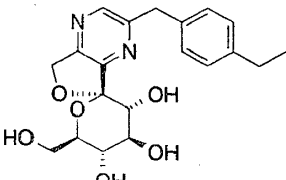
		Tabla 1-7
Ejemplo 36		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 3,40-3,51 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,75-3,85 (4H, m), 4,07 (2H, s), 5,12 (2H, m), 7,26-7,31 (5H, m), 8,40 (2H, d, J = 5,8 Hz)
		MS (ESI +): 360 [M + 1] <sup>+</sup>

Ejemplo 37		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,40-3,50 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,74-3,84 (4H, m), 4,13 (2H, s), 5,12 (2H, m), 6,12 (1H, s), 6,89-7,02 (2H, m), 7,22-7,24 (2H, m), 7,31-7,34 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J = 7,5$ Hz)
		MS (ESI +): 398 $[M + 1]^+$
Ejemplo 38		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,39-3,46 (1H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 3,72-3,82 (4H, m), 3,89 (2H, s), 5,07 (2H, m), 6,56-6,67 (3H, m), 7,1-7,6 (1H, m), 7,18-7,20 (3H, m)
		MS (ESI +): 397 $[M + Na]^+$
Ejemplo 39		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,42-3,48 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,74-3,84 (4H, m), 3,98 (2H, s), 5,5-5,18 (3H, m), 5,70 (1H, dd, $J = 17,6, 1,1$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 17,6, 11,0$ Hz), 7,15-7,23 (5H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz)
		MS (ESI +): 407 $[M + Na]^+$
Ejemplo 40		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,49-3,56 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 3,81-3,91 (4H, m), 3,93 (3H, s), 4,13 (s, 2H), 5,17 (2H, m), 7,26-7,31 (3H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)
		MS (ESI +): 439 $[M + Na]^+$

[Tabla 1-8]

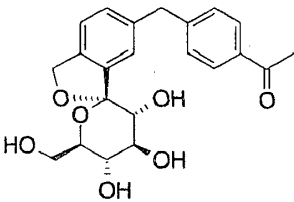
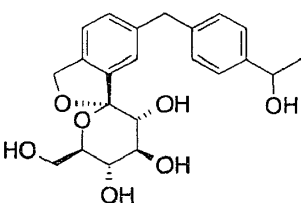
Tabla 1-8

Ejemplo 41		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,42-3,51 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,75-3,84 (4H, m), 4,08 (2H, s), 05.06 a 05.17 (2H, m), 7,21-7,27 (3H, m), 7,33 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 8,2$ Hz)
		MS (ESI +): 425 $[M + Na]^+$
Ejemplo 42		RMN $H^1$ ( $CD_3OD$ ) $\delta$ : 3,08 (2H, td, $J = 17,5, 4,6$ Hz), 3,39-3,50 (1H, m), 3,59-3,85 (5H, m), 3,99 (2H, s), 5,11 (2H, m), 5,95 (1H, tt, $J = 56,5, 4,6$ Hz), 7,11-7,34 (7H, m)
		MS (ESI +): 423 $[M + 1]^+$

Ejemplo 43		<p>RMN <math>H^1</math> (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 1,17 (3H, t, J = 7,63Hz), 2,20 (3H, s), 2,54 (1H, s ancho), 2,56 (2H, q, J = 7,63Hz), 3,19 (1H, d, J = 7,25 Hz), 3,66-4,00 (8H, m), 4,25 (1H, s ancho), 4,54 (1H, s), 5,02 (2H, dd, J = 12,69, 17,93Hz), 6,97 (1H, s), 7,00 (4H, dd, J = 8,01, 12,97Hz), 7,14 (1H, s)</p> <p>MS (ESI<sup>+</sup>): 423 [M + Na]</p>
Ejemplo 44		<p>RMN <math>H^1</math> (<math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math>: 3,36-3,47 (3H, m), 3,64 (1H, dd, J = 5,8, 12,1 Hz), 3,74-3,83 (4H, m), 4,01 (2H, s), 5,5-5,16 (2H, m), 7,18-7,23 (7H, m)</p> <p>MS (ESI<sup>+</sup>): 441 [M + 1]<sup>+</sup></p>
Ejemplo 45		

[Tabla 1-9]

Tabla 1-9

Ejemplo 46		<p>RMN <math>H^1</math> (<math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math>: 2,56 (3H, s), 3,41-3,47 (1H, m), 3,64 (1H, dd, J = 5,8, 12,1 Hz), 3,73-3,83 (4H, m), 4,08 (2H, s), 5,10 (2H, dd, J = 12,6, 19,8Hz), 7,22-7,25 (3H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 7,87-7,91 (2H, m)</p> <p>MS (ESI<sup>+</sup>):401 [M + 1]<sup>+</sup></p>
Ejemplo 47		<p>RMN <math>H^1</math> (<math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math>: 1,41 (3H, d, J = 6,59Hz), 3,40-3,47 (1H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 3,74-3,83 (4H, m), 3,98 (2H, s), 4,74-4,81 (1H, m), 5,4-5,15 (2H, m), 7,15-7,27 (7H, m)</p> <p>MS (ESI<sup>+</sup>): 425 [M + Na]<sup>+</sup></p>

5

## Ejemplo de ensayo 1

Evaluación de la actividad inhibidora contra la absorción de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido del cotransportador de  $N^+$ -glucosa humano (SGLT1 y SGLT2)

10

## 1) Construcción del vector de expresión de SGLT1 humano

El ADNc de SGLT1 humano se amplificó mediante PCR con una biblioteca de ADNc derivada de intestino delgado humano (Clontech) como molde, cebadores de ADN sintéticos y ADN polimerasa KOD+ (Toyobo Co., Ltd., Japón).

15

El ADNc amplificado se insertó en el vector pCRII-Topo mediante el uso de un kit Topo TA Cloning Dual Promoter (Invitrogen). Se transformaron células de *E. coli* competentes (Invitrogen, TOP10) con el vector plasmídico, se cultivaron en medio LB que contenía ampicilina (50 mg/L) para cultivar los clones resistentes a la ampicilina. El

vector plasmídico que contenía el ADNc de SGLT1 humano se purificó a partir del clon de un modo convencional (véase Maniatis et al., Molecular Cloning). El ADNc de SGLT1 humano con sitios de reconocimiento de enzimas de restricción añadidos (*Eco RI* en el extremo 5', *Hind III* en extremo 3') se amplificó mediante PCR con el vector plasmídico como molde, cebadores de ADN sintéticos que contenían un sitio adicional de reconocimiento de enzimas de restricción, y ADN polimerasa KOD+. Este ADNc amplificado se digirió con *Eco RI* y *Hind III* y se ligó en el vector de expresión pcDNA3.1(-) (Invitrogen) digerido con *Eco RI* y *Hind III* mediante un kit Rapid DNA Ligation (Roche Diagnostics). Las células de *E. coli* competentes (Invitrogen, DH5a) se transformaron con el vector de expresión ligado y se cultivaron en medio LB que contenía ampicilina. El vector de expresión de SGLT1 humano se purificó a partir del clon resistente a la ampicilina de una manera convencional.

## 2) Construcción de vector de expresión de SGLT2 humano

El ADNc de SGLT2 humano se amplificó mediante PCR con una biblioteca de ADNc derivada de riñón humano (Clontech) como molde, cebadores de ADN sintéticos y ADN polimerasa KOD+. El ADNc amplificado se insertó en el vector pCRII-Topo mediante el uso de un kit Topo TA Cloning Dual Promoter. Las células de *E. coli* competentes (TPO10) se transformaron con el vector plasmídico, se cultivaron en medio LB que contenía ampicilina (50 mg/L) para cultivar los clones resistentes a la ampicilina. El vector plasmídico que contenía ADNc humano de SGLT2 se purificó a partir del clon de una manera convencional. El ADNc de SGLT2 humano con sitios de reconocimiento de enzimas de restricción añadidos (*Xho I* en el extremo 5', *Hind III* en el extremo 3') se amplificó mediante PCR con el vector plasmídico como molde, cebadores de ADN sintéticos que contenían un sitio adicional de reconocimiento de enzimas de restricción y ADN polimerasa KOD+. Este ADNc amplificado se digirió con *Xho I* y *Hind III*, y se ligó en el vector de expresión pcDNA3.1(-) digerido con *Xho I* y *Hind III* utilizando un kit Rapid DNA Ligation. Las células de *E. coli* competentes (DH5a) se transformaron con el vector de expresión ligado y se cultivaron en medio LB que contenía ampicilina. El vector de expresión de SGLT2 humano se purificó a partir del clon resistente a la ampicilina de una manera convencional.

## 3) Establecimiento de líneas celulares que expresan de forma estable SGLT1 humano o SGLT2 humano

El vector de expresión de SGLT1 humano o el vector de expresión de SGLT2 humano se digirieron con la enzima de restricción *Pvu I* y se transfectaron a células CHO-K1 con FuGENE (Roche Diagnostics). Después de la transfección, las células se cultivaron a 37°C en presencia de 5% de CO<sub>2</sub> durante aproximadamente 3 semanas en medio DMEM (Gibco) que contenía penicilina (50 U/ml, Sigma), estreptomycin (50 mg/L, SIGMA), geneticina (200 mg/L, Nacalai Tesque, Inc., Japón) y suero bovino fetal al 20% para obtener clones resistentes a geneticina. Entre estos clones, los clones que expresaban de forma estable SGLT1 humano o SGLT2 humano fueron seleccionados por la evaluación de la actividad de captación de sodio dependiente de azúcar (metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido).

## 4) Evaluación de la actividad inhibidora de la absorción de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido

Las líneas celulares que expresaban establemente SGLT1 humano o SGLT2 humano CHO se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 30.000 a 40.000 células/pocillo y se cultivaron durante 4 a 6 días. El medio en estas placas se retiró y se reemplazó por tampón de pretratamiento 150  $\mu$ l/pocillo (es decir, un tampón que contenía cloruro de colina 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de calcio 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano, pH 7,4), y las placas se incubaron a 37°C durante 20 minutos. El tampón de pretratamiento en las placas se retiró, se reemplazó por 50  $\mu$ l/pocillo de tampón de pretratamiento de nueva aportación, y las placas se incubaron a 37°C durante 20 minutos. Se añadió metil- $\alpha$ -D-(U-<sup>14</sup>C)glucopiranosido (6,3 ml, Amersham Pharmacia Biotech, 200 mCi/L) y se mezcló con 100 ml de tampón (es decir, un tampón que contenía cloruro de sodio 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de calcio 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido 1 mM, ácido [4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano, pH 7,4), que se utilizó como tampón de captación. Los compuestos de ensayo se disolvieron en tampón de captación y estas soluciones de compuesto de ensayo se utilizaron para evaluar la actividad inhibidora. El tampón de captación sin un compuesto de ensayo se utilizó como una solución de control. Por otra parte, para uso en la medición de la absorción basal en ausencia de sodio, se preparó una solución libre de sodio de la misma manera para que contuviera cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro de sodio. El tampón de pretratamiento se retiró de cada pocillo de las placas y se sustituyó por 35  $\mu$ l/pocillo de soluciones de compuesto de ensayo, solución de control o solución libre de sodio, y las placas se incubaron a 37°C durante 45 minutos. Las soluciones se retiraron y se sustituyeron por 300  $\mu$ l/pocillo de tampón de lavado (es decir, un tampón que contenía cloruro de colina 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de calcio 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido 10 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano, pH 7,4). El tampón de lavado se retiró inmediatamente. Este procedimiento de lavado se repitió una vez más, y se añadió una solución de lisis celular (hidróxido de sodio 1 M, laurilsulfato de sodio al 0,1%) en un volumen de 30  $\mu$ l por pocillo para solubilizar las células. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (15  $\mu$ l) al producto lisado celular en cada pocillo, y 40  $\mu$ l de la solución resultante se transfirieron a una LumaPlate (Packard). La LumaPlate se dejó durante la noche a temperatura ambiente para evaporar el disolvente. Las muestras en la placa se midieron para determinar su radiactividad con un TopCount NXT (Packard). Suponiendo que el valor



5 obtenido restando el nivel de absorción de la línea de base del nivel de absorción de la muestra de control se ajustó a 100%, la concentración requerida para que un compuesto de ensayo ocasione una inhibición de 50% del nivel de captación (valor de  $CI_{50}$ ) se calculó a partir de la curva de inhibición dependiente de la concentración utilizando ELfit ver.3. Como resultado, se encontró que los compuestos de la presente invención mostraban un efecto inhibitor notable sobre SGLT2. La siguiente tabla muestra los valores de la  $CI_{50}$  de los compuestos representativos de la presente invención, medida para determinar la inhibición de SGLT2.

[Tabla 2]

Tabla 2

Compuesto de ensayo	$CI_{50}$ (nM)
Ejemplo 1	4,2
Ejemplo 2	4,0
Ejemplo 4	5,0

10

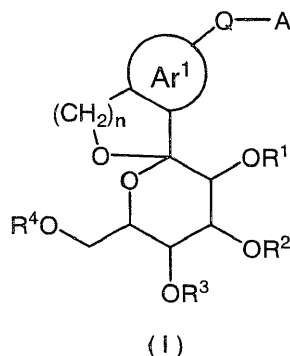
**Aplicabilidad industrial**

15 La presente invención permite la provisión de compuestos espiroquetales, profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen un excelente efecto inhibitor sobre la actividad de SGLT2. Los compuestos de la presente invención también son eficaces como agentes profilácticos o terapéuticos para la diabetes, la enfermedad relacionada con la diabetes o las complicaciones diabéticas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

[Fórmula 1]



5

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_a$ , un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_b$ , y  $-C(=O)R_x$ ;

10  $R_x$  representa un grupo alquilo  $C_2-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_a$ , un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_b$ , un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_b$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_a$ , o  $-NR^5R_f$ ;

$Ar^1$  representa un anillo carbocíclico aromático que puede estar sustituido con uno o más  $R_b$ , o un anillo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con uno o más  $R_b$ ;

$Q$  representa  $-(CH_2)_m-(L)_p-O-(L)_p-(CH_2)_m-$ ;

15  $m$  representa un número entero seleccionado entre 0 a 2,  $n$  representa un número entero seleccionado entre 1 y 2, y  $p$  representa un número entero seleccionado entre 0 y 1;

$L$  representa  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-NR^5-$ ,

$R^5$  se selecciona entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_a$ , y  $-C(=O)R_x$ ;

20  $A$  representa un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_b$  o un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_b$ , en donde el grupo arilo o el grupo heteroarilo pueden formar un anillo condensado junto con el anillo carbocíclico aromático o aromático anillo heterocíclico;

25  $R_a$  se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo ariloxi que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo heteroariloxi que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo mercapto, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )tio que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfinilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ ,  $-NR^5R_g$ , un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , y un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ ;

30  $R_b$  se selecciona independientemente entre un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_8$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo alqueno  $C_2-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo alquino  $C_2-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo ariloxi que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo heteroariloxi que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo mercapto, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )tio que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfinilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ ,  $-NR^5R_g$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_c$ , un grupo alquilen( $C_1-C_3$ )dioxi, un grupo heterociclilo, y un grupo heterocicliloxi;

40  $R_c$  se selecciona independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo ariloxi que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo heteroariloxi que puede estar sustituido con uno o más  $R_d$ , un grupo amino, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )amino y un grupo dialquil( $C_1-C_6$ )amino;

50  $R_d$  se selecciona independientemente entre un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido con uno o

más átomos de halógeno, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y un grupo dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino;

Re representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, o un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rd;

Rf y Rf representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc; y

Rg representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con Rc, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, o un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, o,

Re y Rf, Rf y Rg o pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, y en donde Ar<sup>1</sup> tiene el sustituyente -Q-A en su átomo anular que es de 2 átomos además del átomo anular unido directamente al grupo glucitol sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno y -C(=O)Rx, y Rx es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Ra o una grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Ra, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

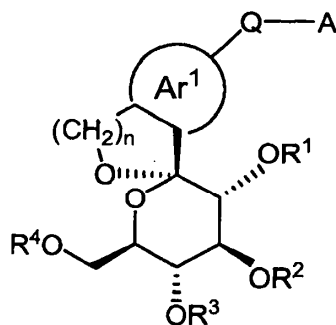
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Ar<sup>1</sup> es un grupo fenileno o un grupo tienileno, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más Rb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde m es 1 y p es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está representado por la Fórmula (Ia):

[Fórmula 2]



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado entre:

- 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranosas,
- 1,1-anhidro-1-C-[5-(2-benzotiofenilo)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranosas,
- 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranosas,
- 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-isopropilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranosas,
- 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-ciclopropilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranosas,
- 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-n-propilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranosas,
- 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfeniloxi)-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranosas,
- 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(2-hidroxi-etil) tiofen-3-il]-β-D-glucopiranosas,

1,1-anhidro-1-C-[5-(4-bifenil)metil-2-hidroximetil]fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 5 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-hidroxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-pirazol-1-ilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxifenil)etil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(3-acetamidofenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 10 1,1-anhidro-1-C-[5-(3,4-metilendioxfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-cianofenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(3,4-diclorofenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etoxifenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 15 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-trifluorometilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-trifluorometoxifenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metilsulfanilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-clorofenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(naftalen-2-il)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 20 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-hidroximetilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-fluorofenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(2-metilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(3-metilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(3-benciloxi-fenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 25 1,1-anhidro-1-C-[5-(2,4-difluorofenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-(2-fluoroetil)fenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(piridin-3-il)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metanosulfonilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(piridin-4-il)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 30 1,1-anhidro-1-C-[5-(1H-indol-2-il)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(3-hidroxifenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-vinilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-metoxicarbonilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-carboxifenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 35 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-(2,2-difluoroetil)fenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(hidroximetil)-4-metilfenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)metil-2-(hidroximetil)pirazin-3-il]-β-D-glucopiranososa,  
 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-acetilfenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa, y  
 40 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-(1-hidroxietil)fenil)metil-2-(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa,

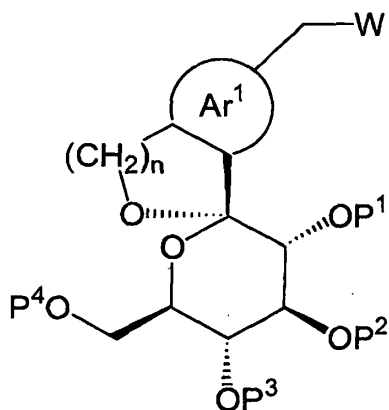
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es 1,1-anhidro-1-C-[5-(4-etilfenil)-2-metil(hidroximetil)fenil]-β-D-glucopiranososa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido con uno o más Rb, en donde Rb se selecciona independientemente entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> que puede estar sustituido con uno o más Rd, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo ariloxi que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo heteroariloxi que puede estar sustituido con uno o más Rd, un grupo mercapto, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfino que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, -NRfRg, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que puede estar sustituido con uno o más Rc, un grupo alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)dioxo, un grupo heterociclilo, y un grupo heterocicliloxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de Fórmula (Ib):

[Fórmula 3]



(Ib)

- 5 en donde n representa un número entero seleccionado entre 1 y 2;  
 Ar<sup>1</sup> representa un anillo carbocíclico aromático que puede estar sustituido con uno o más Rb, o un anillo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con uno o más Rb;  
 W representa -O-Z o un átomo de halógeno;  
 Z representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o un grupo bencilo;  
 10 P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, P<sup>3</sup> y P<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o un grupo bencilo; y  
 Rb se define como en la reivindicación 1.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como inhibidor del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o tratamiento de la diabetes, la hiperglucemia, las complicaciones diabéticas inducidas por las mismas, o la obesidad.
- 25 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o el tratamiento de la diabetes, las complicaciones diabéticas inducidas por la hiperglucemia o la obesidad.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en donde la diabetes es diabetes mellitus insulino dependiente (diabetes tipo I) o diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo II).