

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 894**

51 Int. Cl.:

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 309/10 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2008** **PCT/US2008/074058**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2009** **WO09026537**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2008** **E 08798514 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017** **EP 2187742**

54 Título: **Derivados de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-bencilfenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol para su uso en el tratamiento de diabetes**

30 Prioridad:

23.08.2007 US 957625 P

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

15.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SONG, YANLI;
CHEN, YUANWEI;
CHENG, HUAWEI;
LI, SHENGBIN;
WU, YUELIN;
FENG, YAN;
LV, BINHUA;
XU, BAIHUA;
SEED, BRIAN;
HADD, MICHAEL J.;
DU, JIYAN;
WANG, CONGNA y
ROBERGE, JACQUES Y.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 654 894 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-bencilfenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol para su uso en el tratamiento de diabetes

5

Antecedentes de la invención

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 150 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes mellitus. Las dos formas principales de diabetes son la diabetes de tipo 1, en la que el páncreas deja de producir insulina, y la diabetes de tipo 2, en la que el cuerpo deja de responder apropiadamente a la insulina producida (resistencia a la insulina). Representando aproximadamente un 90 % de todos los casos de diabetes, la diabetes de tipo 2 es, con mucho, la más común. En ambos tipos de diabetes, la ausencia de acción de la insulina o una respuesta apropiada a la insulina da como resultado unos niveles elevados de glucosa en suero (hiperglucemia). Las complicaciones graves asociadas con la diabetes incluyen retinopatía (que conduce a deterioro visual o ceguera), enfermedad cardiovascular, nefropatía, neuropatías, úlceras y enfermedad del pie diabético.

En la actualidad, los individuos con diabetes de tipo 1 requieren terapia con insulina. A pesar de que, en muchos casos, la diabetes de tipo 2 se puede controlar con dieta y ejercicio, también se requiere con frecuencia la intervención de fármacos. Además de la insulina, la cual necesitan aproximadamente un tercio de los pacientes con diabetes de tipo 2, las terapias antidiabéticas actuales incluyen biguanidas (que disminuyen la producción de glucosa en el hígado y aumentan la sensibilidad a la insulina), sulfonilureas y meglitinidas (que estimulan la producción de insulina), inhibidores de alfa-glucosidasa (que ralentizan la absorción de almidón y la producción de glucosa) y tiazolidinadionas (que aumentan la sensibilidad a la insulina). Estas medicinas se usan a menudo en combinación, e incluso entonces puede que no proporcionen un control glucémico adecuado o pueden producir efectos secundarios no deseados. Tales efectos secundarios incluyen acidosis láctica (biguanidas), hipoglucemia (sulfonilureas) y edema y aumento de peso (tiazolidinadionas). Por lo tanto, existe un fuerte deseo de nuevos agentes antidiabéticos que proporcionen un control glucémico mejorado y que carezcan de estos efectos adversos.

Un objetivo prometedor para la intervención terapéutica en la diabetes y en trastornos relacionados es el sistema de transporte de glucosa de los riñones. El transporte de glucosa celular se realiza mediante o bien transportadores facilitadores ("pasivos") de la glucosa (GLUT) o bien cotransportadores de la glucosa dependientes del sodio ("activos") (SGLT). El SGLT1 se halla predominantemente en el borde en cepillo del intestino, mientras que el SGLT2 se encuentra en túbulo renal proximal y se ha notificado que es responsable de la mayor parte de la recaptación de la glucosa por los riñones. Estudios recientes sugieren que la inhibición del SGLT renal puede ser un enfoque útil para tratar la hiperglucemia mediante el aumento de la cantidad de glucosa excretada en la orina (Arakawa K, y col., *Br J Pharmacol* 132:578-86, 2001; Oku A, y col., *Diabetes* 48:1794-1800, 1999). El potencial de este enfoque terapéutico se ve adicionalmente apoyado por hallazgos recientes de que las mutaciones en el gen SGLT2 tienen lugar en casos de glucosuria renal familiar, un síndrome aparentemente benigno caracterizado por la excreción de glucosa urinaria en presencia de niveles normales de glucosa en suero y ausencia de disfunción renal general u otro trastorno (Santer R, y col., *J Am Soc Nephrol* 14:2873-82, 2003). Por lo tanto, los compuestos que inhiben el SGLT, particularmente el SGLT2, son candidatos prometedores para su uso como fármacos antidiabéticos. Los compuestos previamente descritos como útiles para inhibir el SGLT incluyen derivados de C-glucósido (tales como los que se describen en los documentos US6414126, US20040138439, US20050209166, US20050233988, WO2005085237, US7094763, US20060009400, US20060019948, US20060035841, US20060122126, US20060234953, WO2006108842, US20070049537 y WO2007136116), derivados de O-glucósido (tales como los que se describen en los documentos US6683056, US20050187168, US20060166899, US20060234954, US20060247179 y US20070185197), derivados de espirocetal-glucósido (descritos en el documento WO2006080421), derivados de ciclohexano (tales como los que se describen en el documento WO2006011469), y derivados de tioglucopiranósido (tales como los que se describen en los documentos US20050209309 y WO2006073197).

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen un efecto inhibidor sobre el cotransportador de la glucosa dependiente del sodio SGLT. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas, y compuestos para su uso, independientemente o junto con otros agentes terapéuticos, en un método para tratar una enfermedad o afección afectada por la inhibición de SGLT.

Breve descripción de los dibujos

60

la figura 1 es el método de síntesis general del Esquema I para la preparación de compuestos de la invención.

la figura 2 es el método de síntesis general del Esquema II para la preparación de compuestos de la invención.

la figura 3 es el método de síntesis general del Esquema III para la preparación de compuestos de la invención.

la figura 4 es el bosquejo para la preparación del producto intermedio D.

la figura 5 es el bosquejo para la síntesis del compuesto M de la invención y N.

5 la figura 6 es el bosquejo para la síntesis del compuesto P de la invención y Q.

la figura 7 es el bosquejo para la síntesis del compuesto R de la invención y S.

la figura 8 es el bosquejo para la síntesis del compuesto T de la invención.

10 la figura 9 es el bosquejo para la síntesis del compuesto AD de la invención.

la figura 10 es el bosquejo para la síntesis del compuesto CC de la invención.

15 la figura 11 es el bosquejo para la síntesis del compuesto CF de la invención.

la figura 12 es el bosquejo para la síntesis del compuesto CH de la invención.

la figura 13 es el bosquejo para la síntesis del compuesto CK de la invención.

20 la figura 14 es el bosquejo para la síntesis del compuesto CP de la invención.

Descripción detallada de la invención

25 Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" significa un radical halógeno monovalente o átomo seleccionado de entre flúor, cloro, bromo y yodo. Grupos halo preferidos son flúor, cloro y bromo.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "sustituyente adecuado" significa un grupo química y farmacéuticamente aceptable, es decir, un resto que no interfiere significativamente con la preparación de o que niega significativamente la eficacia de los compuestos de la invención. Tales sustituyentes adecuados pueden ser elegidos rutinariamente por los expertos en la materia. Los sustituyentes adecuados se pueden seleccionar de entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈)-alquilo C₁-C₆, (cicloalquilo C₃-C₈)-alquenilo C₂-C₆, (cicloalquilo C₃-C₈)-alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₇, (heterocicloalquilo C₃-C₇)-alquilo C₁-C₆, (heterocicloalquilo C₃-C₇)-alquenilo C₂-C₆, (heterocicloalquilo C₃-C₇)-alcoxi C₁-C₆, hidroxi, carboxi, oxo, sulfanilo, alquilsulfanilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aralcoxi, heteroaralcoxi, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquilo C₁-C₆)amino, carbamoilo, (alquilo C₁-C₆)carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, (alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo, di-(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, y arilsulfonilo. Los grupos enumerados anteriormente como sustituyentes adecuados son como se definen posteriormente en el presente documento excepto por que un sustituyente adecuado puede no estar opcionalmente sustituido adicionalmente.

45 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "alquilo" solo o en combinación se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente que tiene el número indicado de átomos de carbono. El radical puede ser una cadena lineal o ramificada y, cuando se especifique, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-eicosilo y similares. Los grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Sustituyentes adecuados opcionales preferidos incluyen halo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

55 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "alquenilo" solo o en combinación se refiere a un radical hidrocarburo alifático monovalente que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. El radical puede ser una cadena lineal o ramificada, en la forma E o Z y, cuando se especifique, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1,3-pentadienilo, 2,4-pentadienilo, 1,3-butadienilo y similares. Los grupos alquenilo preferidos incluyen vinilo, 1-propenilo y 2-propenilo. Sustituyentes adecuados opcionales preferidos incluyen halo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

65 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "alquinilo" solo o en combinación se refiere a un radical hidrocarburo alifático monovalente que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El radical puede ser una cadena lineal o ramificada y, cuando

se especifique, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquínilo incluyen, pero sin limitación, etínilo, 1-propínilo, 2-propínilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentínilo, 2-pentínilo, 3-metil-1-pentínilo, 3-pentínilo, 1-hexínilo, 2-hexínilo, 3-hexínilo y similares. Los grupos alquínilo preferidos incluyen etínilo, 1-propínilo y 2-propínilo. Sustituyentes adecuados opcionales preferidos incluyen halo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "cicloalquilo" solo o en combinación se refiere a un radical hidrocarburo saturado alicíclico monovalente que tiene tres o más carbonos que forman un anillo carbocíclico y, cuando se especifique, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y similares. Sustituyentes adecuados opcionales preferidos incluyen halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "cicloalquénilo" solo o en combinación se refiere a un radical hidrocarburo alicíclico monovalente que tiene tres o más carbonos que forman un anillo carbocíclico y al menos un doble enlace carbono-carbono y, cuando se especifique, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquénilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares. Sustituyentes adecuados opcionales preferidos incluyen halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciano, nitro y amino.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, los términos "alquénilo", "alquénileno", "cicloalquénilo" y "cicloalquénileno" se refieren a un radical hidrocarburo divalente que se forma mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un radical alquilo, alquénilo, cicloalquilo o cicloalquénilo, respectivamente, como se definen anteriormente tales términos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "(cicloalquileno C₃-C₁₀)(alquileno C₁-C₆)" se refiere a un radical hidrocarburo divalente que se forma mediante la unión de un radical cicloalquileno C₃-C₁₀ con un radical alquileno C₁-C₆, como se definen anteriormente tales términos.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "arilo" solo o en combinación se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente que tiene de seis a diez átomos de carbono que forman un anillo carbocíclico y, cuando se especifique, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, opcionalmente mono- o disustituidos con sustituyentes adecuados idénticos o diferentes seleccionados de entre halo, ciano, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "heterocicloalquilo" solo o en combinación se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más carbonos en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado de entre N, S y O. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperazinilo, tetrahidropirano, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "heteroarilo" solo o en combinación se refiere a un radical heterocíclico aromático monovalente que tiene de dos a nueve carbonos y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, S y O que forman un anillo bicíclico condensado o monocíclico de cinco a diez miembros y, cuando se especifique, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes adecuados como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los anillos heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros incluyen: piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los anillos heteroarilo bicíclico de ocho a diez miembros que tienen de uno a cuatro heteroátomos incluyen: quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, y similares. Sustituciones adecuadas opcionales preferidas incluyen uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de entre halo, ciano, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi y trifluorometoxi.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, los términos "alcoxi" y "alquiloxi" solos o en combinación se refieren a un radical alifático de la forma alquil-O-, en donde alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi,

heptoxi, octoxi y similares. Los grupos alcoxi preferidos incluyen metoxi y etoxi.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente, sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos ilustrativos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi como se ha descrito anteriormente, sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos ilustrativos de grupos haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, difluorometoxi y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "aralquilo" se refiere a un radical alquilo de uno a seis carbonos como se ha descrito anteriormente, sustituido con un grupo arilo como se ha descrito anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "heteroaralquilo" se refiere a un radical alquilo de uno a seis carbonos como se ha descrito anteriormente, sustituido con un grupo heteroarilo como se ha descrito anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "aralcoxi" se refiere a un radical alcoxi de uno a seis carbonos como se ha descrito anteriormente, sustituido con un grupo arilo como se ha descrito anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "heteroaralcoxi" se refiere a un radical alcoxi de uno a seis carbonos como se ha descrito anteriormente, sustituido con un grupo heteroarilo como se ha descrito anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, el término "carbamoilo" se refiere a un radical monovalente de la forma $-C(O)NH(R)$, donde R es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o arilo como se definen anteriormente tales términos.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, los términos "di-(alquilo C_1-C_3)amino" y "di-(alquilo C_1-C_6)amino" solos o en combinación se refieren a un grupo amino que está sustituido con dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_6 , respectivamente.

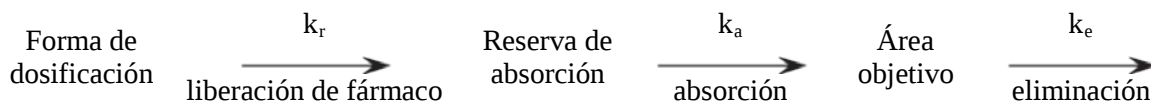
Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a retrasar la aparición de, retardar o revertir el progreso de, o aliviar o prevenir o bien la enfermedad o afección a la que se aplica el término, o bien uno o más síntomas de tal enfermedad o afección.

Tal como se usa en el presente documento, el término "administrar" significa administración oral, administración como un supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración es por cualquier vía incluyendo parenteral y transmucosa (por ejemplo, oral, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenoso, intramuscular, intra-arteriolar, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero sin limitación, el uso de formulaciones liposómicas, infusión intravenosa, parches transdérmicos, y similares.

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

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

Los términos "liberación controlada", "liberación sostenida", "liberación prolongada", y "liberación temporizada" tienen por objeto hacer referencia de forma intercambiable a cualquier formulación que contiene fármaco en la que la liberación del fármaco no es inmediata, es decir, con una formulación de "liberación controlada", la administración oral no da como resultado la liberación inmediata del fármaco en una reserva de absorción. Los términos se usan de forma intercambiable con "liberación no inmediata" como se define en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Tal como se analiza en el mismo, la liberación inmediata y no inmediata se puede definir cinéticamente por referencia a la siguiente ecuación:



La "reserva de absorción" representa una solución del fármaco administrada en un sitio de absorción particular, y k_r , k_a y k_e son unas constantes de tasa de primer orden para (1) la liberación del fármaco a partir de la formulación, (2) la absorción y (3) la eliminación, respectivamente. Para las formas de dosificación de liberación inmediata, la constante de tasa para la liberación de fármaco k_r es mucho mayor que la constante de tasa de absorción k_a . Para las formulaciones de liberación controlada, es cierto lo contrario, es decir, $k_r \ll k_a$, de tal modo que la tasa de liberación de fármaco a partir de la forma de dosificación es la etapa de limitación de tasa en la administración del fármaco al área objetivo.

Las expresiones "liberación sostenida" y "liberación prolongada" se usan en su sentido convencional para hacer referencia a una formulación de fármaco que prevé la liberación gradual de un fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, 12 horas o más, y que preferiblemente, aunque no necesariamente, da como resultado unos niveles en sangre sustancialmente constantes de un fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

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

General

La presente invención proporciona compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre el cotransportador de la glucosa dependiente del sodio SGLT, preferiblemente SGLT2. Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención también tienen un efecto inhibitor sobre el cotransportador de la glucosa dependiente del sodio SGLT1. Debido a su capacidad para inhibir el SGLT, los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de todas y cada una de las enfermedades y afecciones que se ven afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, particularmente la actividad de SGLT2. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones, particularmente trastornos metabólicos, incluyendo pero sin limitación diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía [por ejemplo, enfermedad renal progresiva], neuropatías, úlceras, micro- y macroangiopatías, y enfermedad del pie diabético), resistencia a la insulina, síndrome metabólico (Síndrome X), hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

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

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto o mezcla de compuestos de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

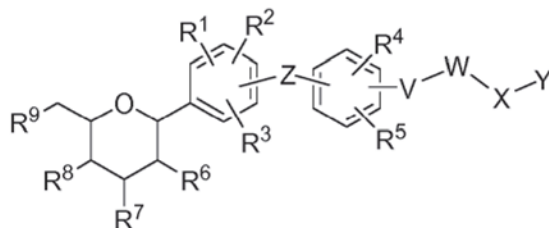
La presente invención también proporciona los compuestos de acuerdo con la presente invención para su uso, independientemente o junto con otros agentes terapéuticos, en un método para tratar una enfermedad o afección afectada por la inhibición de SGLT.

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

Realizaciones detalladas

Compuestos y métodos preparativos

Se divulgan compuestos de Fórmula I:



en la que

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

W representa alquilenos C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆, cicloalquileno C₃-C₁₀, cicloalquenileno C₅-C₁₀ o (cicloalquileno C₃-C₁₀)(alquilenos C₁-C₆) en donde la porción de cicloalquileno C₃-C₁₀ se une a V y la porción de alquilenos C₁-C₆ se une a X, y

10 en donde los grupos alquilenos, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno y cicloalquenileno o porciones opcionalmente pueden estar parcial o completamente fluorados y pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de entre cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₁₀ o cicloalquenilo C₅-C₁₀, y en los grupos cicloalquileno y cicloalquenileno o porciones, uno o dos grupos metileno están opcionalmente sustituidos independientemente entre sí por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y uno o dos grupos metino están

15 opcionalmente sustituidos con N;

X representa oxígeno; azufre; SO; o SO₂;

20 Y representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₅-C₁₀, (cicloalquilo C₃-C₁₀)-alquilo C₁-C₄, (cicloalquenilo C₅-C₁₀)-alquilo C₁-C₃, (cicloalquilo C₃-C₁₀)-alquenilo C₂-C₄, cicloalquilidenmetilo C₃-C₆, (cicloalquenilo C₅-C₁₀)-alquenilo C₂-C₄, (alquiloxi C₁-C₄)-alquilo C₁-C₃, (alqueniloxi C₂-C₄)-alquilo C₁-C₃, (cicloalquiloxi C₃-C₁₀)-alquilo C₁-C₃, (cicloalqueniloxi C₅-C₁₀)-alquilo C₁-C₃, (amino)-alquilo C₁-C₃, (alquilamino C₁-C₄)-alquilo C₁-C₃, di-(alquilamino C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, (alquilo C₁-C₆)carbonil-alquilo (C₁-C₃), (alquenilo C₂-C₆)carbonil-alquilo (C₁-C₃), (alquinilo C₂-C₆)carbonil-alquilo (C₁-C₃), (arilcarbonil)-alquilo (C₁-C₃), (heteroarilcarbonil)-alquilo C₁-C₃, (alquilsulfonilo C₁-C₆)-alquilo C₁-C₃, (alquenilsulfonilo C₂-C₆)-alquilo C₁-C₃, (alquilsulfonilo C₂-C₆)-alquilo C₁-C₃, (arilsulfonil)-alquilo C₁-C₃, (heteroarilsulfonil)-alquilo C₁-C₃, (alquilo C₁-C₆)aminocarbonil-alquilo (C₁-C₃), (alquenilo C₂-C₆)aminocarbonil-alquilo (C₁-C₃), (alquinilo C₂-C₆)aminocarbonil-alquilo (C₁-C₃), (arilaminocarbonil)-alquilo C₁-C₃, (heteroarilaminocarbonil)-alquilo C₁-C₃, (alquilo C₁-C₆)carbonilo, (alquenilo C₂-C₆)carbonilo, (alquinilo C₂-C₆)carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, (alquenilo C₂-C₆)sulfonilo, (alquinilo C₂-C₆)sulfonilo, arilsulfonilo o heteroarilsulfonilo;

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

40 en los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo o porciones, uno o dos grupos metileno están opcionalmente sustituidos independientemente entre sí por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y uno o dos grupos metino están opcionalmente sustituidos con N, en donde el heterociclo formado por dicha sustitución opcional es diferente de heteroarilo, y

45 en donde, cuando V representa oxígeno, azufre o un enlace sencillo y W representa alquilenos C₁-C₆, entonces Y es diferente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o (cicloalquilo C₃-C₁₀)-alquilo C₁-C₄ y, cuando V representa oxígeno, W representa cicloalquileno C₃-C₁₀ y X representa oxígeno, entonces Y es diferente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o trifluorometilo, y

50 cuando V representa un enlace sencillo y W representa alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆, cicloalquileno C₃-C₁₀ o cicloalquenileno C₅-C₁₀, entonces Y es diferente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o (cicloalquilo C₃-C₁₀)-alquilo C₁-C₄;

y cuando V representa oxígeno, azufre, SO o SO₂, W representa alquenileno C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆, e Y representa cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₅-C₁₀, entonces X también puede representar un enlace sencillo;

55 o X representa NR^a e Y representa alquilsulfonilo C₁-C₆, alquenilsulfonilo C₂-C₆, alquilsulfonilo C₂-C₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, (alquilo C₁-C₆)carbonilo,

(alquenilo C₂-C₆)carbonilo, (alquinilo C₂-C₆)carbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, (alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo, (alquenilo C₂-C₆)aminocarbonilo, (alquinilo C₂-C₆)aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, (alquilsulfonilo C₁-C₆)-alquilo C₁-C₃, (alquensulfonilo C₂-C₆)-alquilo C₁-C₃, (alquilsulfonilo C₂-C₆)-alquilo C₁-C₃, (arilsulfonil)-alquilo C₁-C₃, (heteroarilsulfonil)-alquilo C₁-C₃, (alquilsulfonilo C₁-C₆)-alquilo C₁-C₃, (arilsulfonil)-alquilo C₁-C₃, (heteroarilsulfonil)-alquilo C₁-C₃, (alquilo C₁-C₆)aminocarbonil-alquilo (C₁-C₃), (alquenilo C₂-C₆)aminocarbonil-alquilo (C₁-C₃), (alquinilo C₂-C₆)aminocarbonil-alquilo (C₁-C₃), (arilaminocarbonil)-alquilo C₁-C₃ o (heteroarilaminocarbonil)-alquilo C₁-C₃;

en donde las porciones de alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar parcial o completamente fluoradas y, cuando R^a representa H o (alquilo C₁-C₄)carbonilo, entonces Y es diferente de (alquilo C₁-C₆)carbonilo o arilcarbonilo;

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

R¹, R² y R³ cada uno independientemente representan hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₅-C₁₀, alquiloxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₁₀, ciano o nitro, en donde los grupos alquilo y cicloalquilo o porciones opcionalmente pueden estar mono- o polisustituidos con flúor, o

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

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representan hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquiloxi C₁-C₃ o cicloalquiloxi C₃-C₁₀, en donde los grupos alquilo y cicloalquilo o porciones opcionalmente pueden estar mono- o polisustituidos con flúor o, si R⁴ y R⁵ están unidos a dos átomos de C adyacentes del anillo de fenilo, R⁴ y R⁵ opcionalmente se pueden unir entre sí de tal modo que R⁴ y R⁵ forman juntos un alquilenilo C₃-C₅, alquenilenilo C₃-C₅ o puente de butadienileno, que puede estar parcial o completamente fluorado y mono- o disustituido con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de entre cloro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃, y en donde uno o dos grupos metileno están opcionalmente sustituidos independientemente entre sí por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y en donde uno o dos grupos metino se pueden sustituir con N;

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

en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo o porciones opcionalmente pueden estar parcial o completamente fluorados y pueden estar mono- o disustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de entre cloro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃ y, en los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo o porciones, uno o dos grupos metileno están opcionalmente sustituidos independientemente entre sí por NR^b, O, S, CO, SO o SO₂ y, cuando Y es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, entonces tanto R⁸ como R⁹ son hidroxilo;

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

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

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

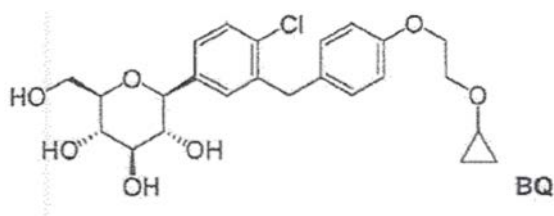
R^d y R^e representan cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆, en donde los grupos alquilo opcionalmente pueden estar parcial o completamente fluorados.

En otro aspecto, se describen compuestos de Fórmula I, en donde los grupos sustituyentes se definen como anteriormente, excepto cuando V representa oxígeno, azufre o un enlace sencillo, y W representa alquileo C₁-C₆, entonces Y también puede representar (cicloalquilo C₃-C₁₀)-alquilo C₁-C₄, en donde, en la porción cicloalquilo de Y, uno o dos grupos metileno están sustituidos independientemente entre sí por O, S, CO, SO, SO₂ o NR^b, y/o uno o dos grupos metino están sustituidos con N, en donde el heterociclo formado por dicha sustitución es diferente de heteroarilo.

El estilo usando anteriormente y posteriormente en el presente documento, en el que un enlace de un sustituyente en un grupo fenilo se muestra terminando cerca del centro del anillo de fenilo, representa, a menos que se indique lo contrario, que este sustituyente puede estar unido a cualquier posición libre del grupo fenilo que porta un átomo de hidrógeno.

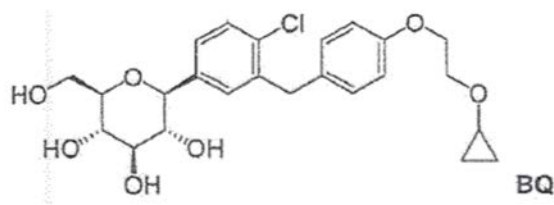
La presente invención proporciona un compuesto que es de fórmula M, P, R, T, AD, BQ, BT, CC, CF, CH, CK, CM, CP o DC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto que es de la fórmula



o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula



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

Se describen profármacos de compuestos de Fórmula I. Los profármacos de los compuestos incluyen, pero sin limitación, ésteres de carboxilato, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fósforo, nitro ésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glucósidos, éteres, acetales y cetales. Se pueden formar ésteres y carbonatos de profármaco, por ejemplo, al hacer reaccionar uno o más grupos hidroxilo de compuestos de Fórmula I con reactivos de acilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo usando métodos conocidos por los expertos en la materia para producir carbonatos, acetatos, benzoatos y pivalatos de metilo, y similares. Los ejemplos ilustrativos de ésteres de profármaco de los compuestos incluyen, pero sin limitación, compuestos de Fórmula I que tienen un resto carboxilo en donde el hidrógeno libre está sustituido con alquilo C₁-C₄, alcanoiloximetilo C₁-C₇, 1-(alcanoiloxi (C₁-C₅))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₅))etilo, alcoxicarboniloximetilo C₁-C₅, 1-(alcoxicarboniloxi (C₁-C₅))etilo, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi (C₁-C₅))etilo, N-(alcoxicarbonilo (C₁-C₅))aminometilo, 1-(N-(alcoxicarbonilo (C₁-C₅))amino)etilo, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃) (por ejemplo, beta-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-di-alquilcarbamoil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C₂-C₃). Se describen modificaciones con oligopéptidos y derivados de polímeros biodegradables (como se describe, por ejemplo, en *Int. J.*

Pharm. 115, 61-67, 1995). Se proporcionan métodos para seleccionar y preparar profármacos adecuados, por ejemplo, en los siguientes: T. Higuchi y V. Stella, "Progrugs as Novel Delivery Systems", Volumen 14, ACS Symposium Series, 1975; H. Bundgaard, "Design of Progrugs", Elsevier, 1985; y "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

La presente invención también prevé las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos M, P, R, T, AD, BQ, BT, CC, CF, CH, CK, CM, CP y DC. Los ácidos que se pueden usar como reactivos para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la presente invención son las que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables (tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, derivados de acetato, lactato, citrato, citrato de ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (1,1'-metileno-bis-2-hidroxi-3-naftoato)). Las bases que se pueden usar como reactivos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de bases de los compuestos ácidos de la presente invención son las que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos, incluyendo, pero sin limitación, las obtenidas a partir de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio, litio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina (meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, trietanolamina, dietilamina, *t*-butilamina, *t*-octilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, hidroxietilamina, morfolina, piperazina, deshidroabietilamina, lisina y guanidina).

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, en donde uno o más átomos están sustituidos con uno o más átomos que tienen masas atómicas o números másicos específicos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, azufre y cloro (tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S y ^{36}Cl). Los compuestos isotópicamente marcados, así como las sales farmacéuticamente aceptables e isotópicamente marcadas de compuestos, están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención son útiles en ensayos de la distribución tisular de los compuestos y sus profármacos y metabolitos; los isótopos preferidos para tales ensayos incluyen ^3H y ^{14}C . Además, en determinadas circunstancias, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H), pueden proporcionar una estabilidad metabólica aumentada, lo que ofrece ventajas terapéuticas tales como una semi-vida *in vivo* mayor o menos requisitos de dosificación. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención se pueden preparar, en general, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento al sustituir un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado.

Productos intermedios y procesos útiles para preparar los productos intermedios se describen posteriormente así como los compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tales procesos se esbozan en los siguiente métodos preparativos generales ilustrados en los Esquemas I - III (las figuras 1 - 3), presentándose unos ejemplos particulares más detallados posteriormente en la sección experimental, que describen los ejemplos de trabajo. Al seguir los métodos preparativos generales analizados posteriormente, o al emplear variaciones o métodos alternativos, los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente mediante el uso de reacciones químicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. A menos que se especifique de otra forma, las variables (por ejemplo, grupos R) que indican grupos en los métodos generales descritos posteriormente tienen los significados como se define anteriormente en el presente documento.

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

En determinados casos, los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de otros compuestos de la invención por elaboración, transformación, intercambio y similares de los grupos funcionales presentes. Tal elaboración incluye, pero sin limitación, hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, acilación, esterificación, amidación y deshidratación. En algunos casos, tales transformaciones pueden requerir el uso de grupos protectores mediante los métodos divulgados en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nueva York, (1999). Tales métodos se iniciarían después de la síntesis del compuesto deseado o en otro lugar en la vía de síntesis que sería inmediatamente evidente a un experto en la materia.

Cuando se usan las siguientes abreviaturas y acrónimos por la totalidad de la divulgación, estos tienen los siguientes significados: Ac_2O , anhídrido acético; AcOEt , acetato de etilo; AcOH , ácido acético; AIBN, azobis(isobutironitrilo); AlBr_3 , bromuro de aluminio; AlCl_3 , cloruro de aluminio; BBr_3 , tribromuro de boro; $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, eterato trifluoruro de boro; *n*-BuLi, *n*-butil-litio; *s*-BuLi, *s*-butil-litio; *t*-BuLi, *t*-butil-litio; *t*-BuOK, terc-butóxido de potasio; CaCl_2 , cloruro de

calcio; calc., calculado; CCl₄, tetracloruro de carbono; CD₃OD, metanol-*d*₄; CDCl₃, cloroformo-*d*; CF₃SO₃H, ácido trifluorometanosulfónico; CH₂Cl₂, cloruro de metileno; CH₂I₂, yoduro de metileno; CH₃CN, acetonitrilo; (COCl)₂, cloruro de oxalilo; cod, 1,5-ciclooctadieno; Cs₂CO₃, carbonato de cesio; DAST, trifluoruro de (dietilamino)azufre; DCM, diclorometano; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMEM, medio Eagle modificado de Dulbecco; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DMF, peryodinano de Dess-Martin; DMSO, dimetilsulfóxido; EA, acetato de etilo; EDCI, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Equiv. equivalentes; Et, etilo; Et₃N, trietilamina; Et₃SiH, trietilsilano; Et₃SiO, trietilsililo; EtOAc, acetato de etilo; EtOH, etanol; FBS, suero fetal bovino; FSO₂CF₂CO₂H, ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético; h, hora; H₂, gas hidrógeno; H₂SO₄, ácido sulfúrico; Hepes, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico; RMN ¹H, resonancia magnética nuclear de protones; HOBT, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento; K₂CO₃, carbonato potásico; K₂CrO₇, dicromato de potasio; KN(TMS)₂, bis(trimetilsilil)amida potásica; KOH, hidróxido potásico; LC-ESI-MS, cromatografía líquida - ionización por electronebulización - espectrometría de masas; LC-MS, cromatografía líquida - espectroscopía de masas; Lg, Grupo saliente; LiOH·H₂O, hidróxido de litio monohidrato; Me, metilo; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; MeSO₃H, ácido metanosulfónico; Mg, magnesio; MgCl₂, cloruro de magnesio; min, minuto; MS ESI, espectroscopía de masas con ionización por electronebulización; MsOH, ácido metanosulfónico; NaBH₃CN, cianoborohidruro sódico; NaH, hidruro de sodio; NaHCO₃, bicarbonato de sodio; NaHSO₃, bisulfito de sodio; NaOAc, acetato sódico; NaOH, hidróxido sódico; Na₂SO₄, sulfato sódico; NBS, N-bromosuccinimida; NCS, N-clorosuccinimida; NH₄Cl, cloruro de amonio; NIS, N-yodosuccinimida; O₃, ozono; Pd/C, paladio sobre carbono; PdCl₂, cloruro de paladio (II); PE, éter de petróleo; Ph, fenilo; Ph₃PCH₃I (o Ph₃PMeI), yoduro de metiltriphenilfosfonio; POCl₃, oxiclورو de fósforo; PPh₃, triphenilfosfina; R_f, factor de retención; SnBu₃, tributilestano; SOCl₂, cloruro de tionilo; TBAI, yoduro de tetrabutilamonio; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TLC, cromatografía de capa fina; TMS, trimetilsililo; TMSCN, cianuro de trimetilsililo; Tris, trishidroximetilaminometano (o 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol); TsCl, cloruro de toluenosulfonyl; TsOH, ácido toluenosulfónico; ZnEt₂, dietil cinc.

25 Método de síntesis general del Esquema I

Los compuestos de la invención de fórmula **12** se pueden preparar convenientemente de acuerdo con las secuencias de reacción como se muestra en el Esquema I (la figura 1). El ácido **1**, que se puede encontrar en el mercado o prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia, se convierte en cloruro de ácido **2** mediante un agente de acilación tal como cloruro de oxalilo, SOCl₂, POCl₃ o similares. el producto intermedio **2** se hace reaccionar con el alcoxibenceno **3** en unas condiciones ayudadas por ácido de Lewis, tal como AlCl₃ o AlBr₃, para proporcionar la cetona **4**. El grupo cetona del producto intermedio **4** se reduce a metileno con un agente reductor tal como Et₃SiH en la presencia de un ácido de Lewis tal como BF₃·Et₂O o TFA, y el tratamiento con ácido de Lewis tal como BBr₃ para dar el fenol **5**. el producto intermedio **6** se puede obtener mediante el acoplamiento con el reactivo electrófilo Lg-W-X-Y, en donde Lg representa un grupo saliente adecuado, en presencia de una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH o similares.

Como alternativa, el ácido **1** se puede convertir en la amida de Weinreb **7** mediante el acoplamiento con NHMe(OMe). El producto intermedio **4** se puede obtener entonces por tratamiento de la amida de Weinreb **7** con el producto intermedio **8**, que porta un reactivo de acoplamiento a metal tal como reactivo de Grignard.

Como alternativa, el producto intermedio **6** también se puede obtener mediante el acoplamiento de la amida de Weinreb **7** con el reactivo de Grignard **9**, seguido de reducción del grupo cetona del producto **10** con Et₃SiH en la presencia de un ácido de Lewis tal como BF₃·Et₂O o TFA.

el producto intermedio **6** se condensa con la cetona **11** después del tratamiento con reactivo de activación, tal como *n*-BuLi o *t*-BuOK, y entonces se reduce con alquilsilano u otro reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O, para generar los compuestos de la invención de fórmula **12**.

50 Método de síntesis general del Esquema II

Los compuestos de la invención de fórmula **12** también se pueden preparar convenientemente de acuerdo con una secuencia de reacción como se muestra en el Esquema II (la figura 2). El grupo cetona del producto intermedio **4** se reduce a metileno con un agente reductor tal como Et₃SiH en presencia de un ácido de Lewis tal como BF₃·Et₂O o TFA. el producto intermedio **13** se condensa con la cetona **11** después del tratamiento con reactivo de activación, tal como *n*-BuLi o *t*-BuOK, y entonces se reduce con alquilsilano u otro reductor en presencia de ácido, tal como TFA, MeSO₃H o BF₃·Et₂O, para dar el producto intermedio **14**. El tratamiento de **14** con un ácido de Lewis tal como BBr₃ da el fenol **15**, y entonces el acoplamiento con el reactivo electrófilo Lg-W-X-Y en presencia de una base, tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH o similares, da los compuestos de la invención de fórmula **12**.

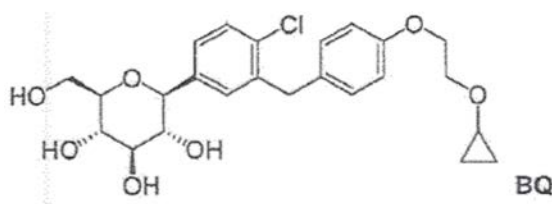
60 Método de síntesis general del Esquema III

Los compuestos de la invención de fórmula **12** también se pueden preparar de acuerdo con una secuencia de reacción como se muestra en el Esquema III (la figura 3). El tratamiento del producto intermedio **16** con una base tal como *n*-BuLi, *s*-BuLi o *t*-BuLi, o Mg en un disolvente tal como THF para formar reactivo de Grignard, seguido de la adición al producto intermedio **11** y el tratamiento del producto correspondiente con ácido de Lewis tal como Et₃SiH

proporciona el producto intermedio **17**. La halogenación de **17** con NCS, NBS o NIS proporciona el producto intermedio **18**. El acoplamiento de Stille de **9** con el producto intermedio **18** da compuestos de la invención de fórmula **12**.

5 Composiciones farmacéuticas y métodos de uso

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que es de fórmula M, P, R, T, AD, BQ, BT, CC, CF, CH, CK, CM, CP o DC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también proporciona una
 10 composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que es de fórmula BQ o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula



Un compuesto de la presente invención se puede incorporar en una diversidad de formulaciones para su administración terapéutica. Más particularmente, un compuesto de la presente invención se puede formular en composiciones farmacéuticas, juntas o por separado, mediante formulación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados, y se puede formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas,
 20 líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, suspensiones acuosas, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. En ese sentido, la administración de un compuesto de la presente invención se puede lograr de diversas formas, incluyendo la administración oral, bucal, parenteral, intravenosa, intradérmica (por ejemplo, subcutánea, intramuscular), transdérmica, etc.,. Además, el compuesto se puede administrar de una forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, en una formulación en
 25 depósito o de liberación sostenida.

Se hallan formulaciones adecuadas para su uso en la presente invención en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden fabricar de una forma que es conocida por los expertos en la materia,
 30 es decir, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Los siguientes métodos y excipientes son simplemente ilustrativos y no son limitantes en modo alguno.

En una realización preferente, un compuesto de la presente invención se prepara para su administración en una formulación de liberación sostenida, de liberación controlada, de liberación prolongada, de liberación temporizada o de liberación retardada, por ejemplo, en matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Diversos tipos de materiales de liberación sostenida han quedado establecidos y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las formulaciones de liberación prolongada actuales incluyen comprimidos recubiertos con película, sistemas multiparticulados o de microgránulos, tecnologías de matriz que usan materiales
 40 hidrófilos o lipófilos y comprimidos a base de cera con excipientes de formación de poros (véase, por ejemplo, Huang, y col. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:79 (2003); Pearnchob, y col. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:925 (2003); Maggi, y col. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55:99 (2003); Khanvilkar, y col., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002); y Schmidt, y col., *Int. J. Pharm.* 216:9 (2001)). Los sistemas de administración de liberación sostenida pueden, dependiendo de su diseño, liberar los compuestos con el transcurso de horas o días, por ejemplo, a lo largo de 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20,
 45 24 horas o más. Normalmente, las formulaciones de liberación sostenida se pueden preparar usando polímeros de origen natural o sintéticos, por ejemplo, vinil pirrolidonas poliméricas, tales como polivinil pirrolidona (PVP); polímeros hidrófilos de carboxivinilo; hidrocoloides hidrófobos y/o hidrófilos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; y carboxipolimetileno.

Las formulaciones de liberación sostenida o prolongada también se pueden preparar usando ingredientes naturales, tales como minerales, incluyendo dióxido de titanio, dióxido de silicio, óxido de cinc y arcilla (véase, la patente de EE. UU. 6.638.521. Las formulaciones de liberación prolongada a modo de ejemplo que se pueden usar en la administración de un compuesto de la presente invención incluyen las que se describen en las patentes de EE. UU. n.º 6.635.680; 6.624.200; 6.613.361; 6.613.358, 6.596.308; 6.589.563; 6.562.375; 6.548.084; 6.541.020; 6.537.579;
 50 6.528.080 y 6.524.621. Las formulaciones de liberación controlada de particular interés incluyen las que se describen en las patentes de EE. UU. n.º 6.607.751; 6.599.529; 6.569.463; 6.565.883; 6.482.440; 6.403.597; 6.319.919; 6.150.354; 6.080.736; 5.672.356; 5.472.704; 5.445.829; 5.312.817 y 5.296.483. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente otras formulaciones de liberación sostenida aplicables.

Para la administración oral, un compuesto de la presente invención se puede formular fácilmente al combinarse con

vehículos farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos en la técnica. Tales vehículos posibilitan que los compuestos se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipófilas e hidrófilas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones y similares, para su ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener al mezclar los compuestos con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como una polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas a presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga, como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración.

Los núcleos de grageas se dotan de recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar combinaciones distintas de dosis de compuesto activo.

Los compuestos se pueden formular para su administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Para la inyección, el compuesto se puede formular en preparaciones al disolver, suspender o emulsionar el mismo en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y, si se desea, con aditivos convencionales, tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. Preferentemente, un compuesto de la invención se puede formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Las formulaciones para su inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

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

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosa o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. Para la administración tópica, los agentes se formulan en pomadas, cremas, ungüentos, polvos y geles. En una realización, el agente de administración transdérmica puede ser DMSO. Los sistemas de administración transdérmica pueden incluir, por ejemplo, parches. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica. Las formulaciones de administración transdérmica a modo de ejemplo que pueden hallar uso en la presente invención incluyen las que se describen en las patentes de EE. UU. n.º 6.589.549; 6.544.548; 6.517.864; 6.512.010; 6.465.006; 6.379.696; 6.312.717 y 6.310.177.

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

Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de la presente invención también se puede formular como una preparación en depósito. Dichas formulaciones de larga duración pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de

una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o de gel. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en donde los principios activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente eficaz. La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos reivindicados en mezcla con una cantidad eficaz de otros agentes terapéuticos como componentes de combinación, particularmente los usados para tratar enfermedades y afecciones que se pueden ver afectadas por la inhibición de SGLT, tales como agentes antidiabéticos, agentes reductores/moduladores de lípidos, agentes para tratar complicaciones diabéticas, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihiperuricémicos y agentes para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o trastornos relacionados. Una cantidad eficaz del compuesto y/o componente de combinación será, por supuesto, dependiente del sujeto que se esté tratando, la gravedad de la dolencia y la forma de administración. La determinación de una cantidad eficaz se encuentra claramente dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento. En general, una cantidad eficaz o efectiva de un compuesto se determina al administrar en primer lugar una dosis baja o una cantidad pequeña, y entonces aumentar en incrementos la dosis o dosificaciones administradas hasta que se observa un efecto terapéutico deseado en el sujeto tratado, sin efectos secundarios tóxicos o con efectos secundarios tóxicos mínimos. Los métodos aplicables para determinar una dosis y programación de dosificación apropiadas para su administración para el uso de la presente invención se describen, por ejemplo, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, de Goodman y Gilman, 11ª Ed., Brunton, Lazo y Parker, Eds., McGraw-Hill (2006), y en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003).

La presente invención también proporciona un compuesto reivindicado para su uso en la prevención y el tratamiento de una enfermedad o afección afectada por la inhibición de SGLT. En una realización, la invención proporciona un compuesto que es de la fórmula M, P, R, T, AD, BQ, BT, CC, CF, CH, CK, CM, CP o DC o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía, neuropatías, úlceras, micro- y macroangiopatías, gota y enfermedad del pie diabético), resistencia a la insulina, síndrome metabólico (Síndrome X), hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, que comprende administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto o mezcla de dichos compuestos, a un sujeto que lo necesite. En otra realización la invención proporciona un compuesto que es de la fórmula M, P, R, T, AD, BQ, BT, CC, CF, CH, CK, CM, CP o DC o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada de entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica o aterosclerosis.

En particular, la presente invención proporciona un compuesto que es de fórmula BQ o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección anteriormente mencionada. La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula BQ para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección anteriormente mencionada.

La presente invención también contempla los compuestos reivindicados para su uso junto con otros agentes terapéuticos, particularmente los usados para tratar las enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas, tales como agentes antidiabéticos, agentes reductores/moduladores de lípidos, agentes para tratar complicaciones diabéticas, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihiperuricémicos y agentes para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o trastornos relacionados. Los expertos en la materia apreciarán que otros agentes terapéuticos analizados posteriormente pueden tener múltiples usos terapéuticos y no se debería interpretar que la mención de un agente en una categoría particular limite en modo alguno su utilidad en una terapia de combinación con los compuestos de la presente invención.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso junto con compuestos de la presente invención incluyen insulina y miméticos de insulina, sulfonilureas (tales como acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, gliburida, gliclopiramida, tolazamida, tolclclamida, tolbutamida y similares), potenciadores de la secreción de la insulina (tales como JTT-608, glibuzol y similares), biguanidas (tales como metformina, buformina, fenformina y similares), combinaciones de sulfonilurea/biguanida (tales como gliburida/metformina y similares), meglitinidas (tales como repaglinida, nateglinida, mitiglinida y similares), tiazolidinadonas (tales como rosiglitazona, pioglitazona, isaglitazona, netoglitazona, rivoglitazona, balaglitazona, darglitazona, CLX-0921 y similares), combinaciones de tiazolidinadiona/biguanida (tales como pioglitazona/metformina y similares), oxadiazolidinedionas (tales como YM440 y similares), agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR)-gamma (tales como farglitazar, metaglidásén, MBX-

2044, GI 262570, GW1929, GW7845 y similares), agonistas dobles de PPAR-alfa/gamma (tales como muraglitazar, naveglitazar, tesaglitazar, peliglitazar, JTT-501, GW-409544, GW-501516 y similares), pan agonistas de PPAR-alfa/gamma/delta (tales como PLX204, GlaxoSmithKline 625019, GlaxoSmithKline 677954 y similares), agonistas del receptor del retinoide X (tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, bexaroteno y similares), inhibidores de alfa-glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y similares), estimulantes del receptor de insulina tirosina quinasa (tales como TER-17411, L-783281, KRX-613 y similares), inhibidores de la tripeptidil peptidasa II (tales como UCL-1397 y similares), inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (tales como sitagliptina, vildagliptina, denagliptina, saxagliptina, NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n.º 6.869.947; 6.727.261; 6.710.040; 6.432.969; 6.172.081; 6.011.155 y similares), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (tales como KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, OC-86839, PNU-177496, compuestos descritos en Vats, R. K., y col., *Current Science*, Volumen 88, n.º 2, 25 de enero de 2005, págs. 241-249, y similares), inhibidores de la glicógeno fosforilasa (tales como NN-4201, CP-368296 y similares), inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa (tales como CS-917, MB05032 y similares), inhibidores de la piruvato deshidrogenasa (tales como AZD-7545 y similares), derivados de imidazolina (tales como BL11282 y similares), inhibidores de la gluconeogénesis hepática (tales como FR-225659 y similares), D-quiroinositol, inhibidores de glicógeno sintasa quinasa-3 (tales como compuestos descritos en Vats, R. K., y col., *Current Science*, Volumen 88, n.º 2, 25 de enero de 2005, págs. 241-249, y similares), miméticos de incretina (tales como exenatida y similares), antagonistas del receptor de glucagón (tales como BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 y similares), péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1), análogos de GLP-1 (tales como liraglutida, CJC-1131, AVE-0100 y similares), agonistas del receptor de GLP-1 (tales como AZM-134, LY-315902, GlaxoSmithKline 716155 y similares), amilina, análogos y agonistas de amilina (tales como pramlintida y similares), inhibidores de la proteína de unión a ácido graso (aP2) (tales como compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n.º 6.984.645; 6.919.323; 6.670.380; 6.649.622; 6.548.529 y similares), agonistas del receptor beta-3 adrenérgico (tales como solabegrón, CL-316243, L-771047, FR-149175 y similares), y otros potenciadores de la sensibilidad a la insulina (tales como reglixano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 y similares).

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

Los ejemplos de agentes antihiperuricémicos adecuados para su uso junto con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la síntesis del ácido úrico (tales como alopurinol, oxipurinol y similares), agentes uricosúricos (tales como probenecid, sulfipirazona, benzbromarona y similares) y alcalinizadores de la orina (tales como hidrogenocarbonato sódico, citrato de potasio, citrato de sodio y similares).

Los ejemplos de agentes reductores/moduladores de lípidos adecuados para su uso junto con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (tales como acitemato, atorvastatina, bervastatina, carvastatina, cerivastatina, colestolona, crivastatina, dalvastatina, fluvastatina, glenvastatina, lovastatina, mevastatina, nisvastatina, pitavastatina, pravastatina, ritonavir, rosuvastatina, saquinavir, simvastatina, visastatina, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMY-21950, compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n.º 5.753.675; 5.691.322; 5.506.219; 4.686.237; 4.647.576; 4.613.610; 4.499.289 y similares), derivados de ácido fíbrico (tales como gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinfibrato, clofibrato, etofibrato, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, AHL-157 y similares), agonistas de PPAR-alfa (tales como GlaxoSmithKline 590735 y similares), agonistas de PPAR-delta (tales como GlaxoSmithKline 501516 y similares), inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (tales como avasimibe, eflucimibe, eldacimibe, lecimibida, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, C1-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 y similares), probucol, agonistas del receptor de la hormona tiroidea (tales como liotironina, levotiroxina, KB-2611, GC-1 y similares), inhibidores de la absorción de colesterol (tales como ezetimibe, SCH48461 y similares), inhibidores de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (tales como rilapladi, darapladi y similares), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (tales como CP-346086, BMS-201038, compuestos descritos en las

patentes de EE. UU. n.º 5.595.872; 5.739.135; 5.712.279; 5.760.246; 5.827.875; 5.885.983; 5.962.440; 6.197.798; 6.617.325; 6.821.967; 6.878.707 y similares), activadores del receptor de lipoproteína de baja densidad (tales como LY295427, MD-700 y similares), inhibidores de la lipoxigenasa (tales como compuestos descritos en los documentos WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144 y similares), inhibidores de la carnitina palmitoil-transferasa (tales como etomoxir y similares), inhibidores de la escualeno sintasa (tales como YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n.º 5.712.396; 4.924.024; 4.871.721 y similares), derivados de ácido nicotínico (tales como acipimox, ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, nicorandilo y similares), secuestrantes de ácidos biliares (tales como colestipol, colestiramina, colestilan, colesevelam, GT-102-279 y similares), inhibidores del cotransportador de sodio/ácido biliar (tales como 264W94, S-8921, SD-5613 y similares), e inhibidores de proteínas de transferencia de éster de colesterol (tales como torcetrapib, JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 y similares).

Los ejemplos de agentes anti-obesidad adecuados para su uso junto con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (tales como sibutramina, milnacipran, mirtazapina, venlafaxina, duloxetine, desvenlafaxina y similares), inhibidores de la recaptación de la norepinefrina-dopamina (tales como radafaxina, bupropión, aminaptina y similares), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y similares), inhibidores selectivos de la recaptación de la norepinefrina (tales como reboxetina, atomoxetina y similares), estimulantes de la liberación de la norepinefrina (tales como rolipram, YM-992 y similares), anorexígenos (tales como anfetamina, metanfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fenilpropanolamina y similares), agonistas de la dopamina (tales como ER-230, doprexina, mesilato de bromocriptina y similares), antagonistas de la H₃-histamina (tales como impentamina, tioperamida, ciproxifan, clobenpropit, GT-2331, GT-2394, A-331440, y similares), agonistas del receptor 5-HT_{2c} (tales como 1-(m-clorofenil)piperazina (m-CPP), mirtazapina, APD-356 (lorcaserina), SCA-136 (vabicaserina), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, MK-212, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 y similares (véase, por ejemplo, Nilsson B M, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4023-4034)), agonistas del receptor beta-3 adrenérgico (tales como L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 y similares), agonistas de la colecistoquinina (tales como SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, A-71378, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, GW-5823, y similares), combinaciones de antidepresivos/inhibidores de acetilcolinesterasa (tales como venlafaxina/rivastigmina, sertralina/galantamina y similares), inhibidores de lipasa (tales como orlistat, ATL-962 y similares), agentes anti-epilépticos (tales como topiramato, zonisamida y similares), leptina, análogos de leptina y agonistas del receptor de leptina (tales como LY-355101 y similares), antagonistas y moduladores del receptor de neuropéptido Y (NPY) (tales como SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 y similares), factor neurotrófico ciliar (tal como Axokine y similares), agonistas del receptor beta de la hormona tiroidea (tales como KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 y similares), antagonistas del receptor canabinoide CB1 (tales como rimonabant, SR147778, SLV 319 y similares (véase, por ejemplo, Antel J y col., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4008-4016)), antagonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina (tales como GlaxoSmithKline 803430X, GlaxoSmithKline 856464, SNAP-7941, T-226296 y similares (véase, por ejemplo, Handlon AL y Zhou H, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4017-4022)), agonistas del receptor de melanocortin-4 (incluyendo PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 y similares (véase, por ejemplo, Nargund RP y col., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4035-4043)), antagonistas selectivos del receptor muscarínico M₁ (tales como telenzepina, pirenzepina y similares), antagonistas del receptor opioide (tales como naltrexona, metilnaltrexona, nalmeveno, naloxona, alvimopan, norbinaltorfimina, nalorfina y similares), y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de agentes antihipertensores y agentes para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o enfermedades relacionadas adecuadas para su uso junto con compuestos de la presente invención incluyen bimoclomol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (tales como captoprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, perindoprilo, quinaprilo, ramiprilo y similares), inhibidores de la endopeptidasa neutra (tales como tiorfán, omapatrilat, MDL-100240, fasidotrilo, sampatrilat, GW-660511, mixanprilo, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril y similares), antagonistas del receptor de angiotensina II (tales como candesartán cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, telmisartán, valsartán, tasosartán, enoltasosartán y similares), inhibidores de la enzima convertidora endotelina (tales como CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 y similares), antagonistas del receptor de endotelina (tales como tracler, sitaxsentán, ambrisentán, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, darusentán, TBC-3711, bosentán, tezosentán, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentán, BMS-207940 y similares), agentes diuréticos (tales como hidroclorotiazida, bendroflumetiazida, triclorometiazida, indapamida, metolazona, furosemida, bumetanida, torsemida, clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, hidroflumetiazida, tripamida, mefrusida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, meticrane, canrenoato de potasio, espironolactona, triamtereno, aminofilina, cicletanina, LLU-alfa, PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, conivaptan y similares), antagonistas de los canales de calcio (tales como amlodipina, bepridilo,

diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipeno, nimodipina, verapamilo, S-verapamilo, aranidipina, efonidipina, barnidipina, benidipina, manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, pranidipina, lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, vatanidipina, lemdipina, diltiazem, clentiazem, fasudilo, bepridilo, gallopamilo y similares), agentes antihipertensores vasodilatadores (tales como indapamida, todralazina, hidralazina, cadralazina, budralazina y similares), beta bloqueantes (tales como acebutolol, bisoprolol, esmolol, propanolol, atenolol, labetalol, carvedilol, metoprolol y similares), agentes bloqueantes simpáticos (tales como amosulalol, terazosina, bunazosina, prazosina, doxazosina, propranolol, atenolol, metoprolol, carvedilol, nipradilol, celiprolol, nebivolol, betaxolol, pindolol, tertatolol, bevantolol, timolol, carteolol, bisoprolol, bopindolol, nipradilol, penbutolol, acebutolol, tilisolol, nadolol, urapidilo, indoramina y similares), agonistas del adrenoceptor alfa-2 (tales como clonidina, metildopa, CHF-1035, guanabenz acetato, guanfacina, moxonidina, lofedidina, talipexol y similares), agentes antihipertensores de acción central (tales como reserpina y similares), inhibidores de la agregación de trombocitos (tales como warfarina, dicumarol, fenprocoumon, acenocoumarol, anisindiona, fenindiona, ximelagatran y similares), y agentes antiplaquetarios (tales como aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato etilo, sarpogrelato, dilazep, rapidilo, beraprost y similares).

Además, en otro aspecto, la invención prevé una composición farmacéutica que comprende cantidades eficaces de un compuesto reivindicado o mezcla de compuestos reivindicados, y al menos un miembro seleccionado de entre el grupo de agentes terapéuticos enumerados anteriormente como componentes de combinación, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El tratamiento para el que se usa la presente invención se puede administrar profilácticamente para evitar o retardar la aparición o progresión de una enfermedad o afección (tal como hiperglucemia), o terapéuticamente para lograr un efecto deseado (tal como un nivel deseado de glucosa en suero) durante un periodo de tiempo sostenido.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, un paciente humano, un animal doméstico tal como un gato o un perro, independientemente o junto con un componente de combinación, en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos, o en forma de una composición farmacéutica en donde los compuestos y/o componentes de combinación se mezclan con vehículos o excipiente o excipientes adecuados en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por consiguiente, un compuesto reivindicado o mezcla de compuestos reivindicados, y un agente activo adicional que se va a combinar con los mismos, se puede encontrar presente en una formulación individual, por ejemplo una cápsula o comprimido, o en dos formulaciones separadas, que pueden ser las mismas o diferentes, por ejemplo, en la forma de un kit que comprende números seleccionados de dosis de cada agente.

La dosificación apropiada del compuesto variará de acuerdo con la vía de administración y la formulación elegidas de la composición, entre otros factores, tales como la respuesta del paciente. La dosificación se puede aumentar o disminuir con el paso del tiempo, según requiera un paciente individual. Inicialmente se puede dar a un paciente una dosis baja, que se aumenta entonces hasta una dosificación eficaz tolerable por el paciente. Normalmente, una dosificación útil para los adultos puede ser de 1 a 2000 mg, preferiblemente de 1 a 200 mg, cuando se administra por vía oral, y de 0,1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, cuando se administra por vía intravenosa, administrada en cada caso de 1 a 4 veces por día. Cuando un compuesto de la invención se administra junto con otro agente terapéutico, una dosificación útil del componente de combinación puede ser de un 20 % a un 100 % de la dosis normalmente recomendada.

la cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar unos niveles en plasma de los compuestos activos que sean suficientes para mantener un efecto terapéutico. Preferentemente, los niveles en suero terapéuticamente eficaces se lograrán al administrar dosis diarias individuales, pero en la invención se incluyen programaciones de dosis diarias múltiples eficaces. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma. Un experto en la materia será capaz de optimizar las dosificaciones locales terapéuticamente eficaces sin experimentación innecesaria.

Cualquier conflicto entre cualquier referencia mencionada en el presente documento y las enseñanzas de la presente memoria descriptiva se han de resolver a favor de esta última. De manera similar, cualquier conflicto entre una definición reconocida en la técnica de una palabra o frase y una definición de la palabra o frase según se proporciona en la presente memoria descriptiva se ha de resolver a favor de esta última. La invención se describirá con más detalle por medio de ejemplos específicos.

Ejemplos

Los siguiente ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos.

Los nombres de compuestos mostrados en los siguientes ejemplos se obtuvieron de las estructuras mostradas usando el algoritmo CambridgeSoft Struct=Name como se implementa en la versión 10.0 de ChemDraw Ultra. A menos que se indique lo contrario, las estructuras de compuestos sintetizados en los ejemplos posteriores se confirmaron usando los siguientes procedimientos:

(1) Los espectros de masas de cromatografía de gases con ionización por electronebulización (MS ESI) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Agilent 5973N equipado con un cromatógrafo de gases Agilent 6890 con una columna HP-5 MS (recubrimiento de 0,25 μ m; 30 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantuvo a 230 °C y los espectros se exploraron de 25-500 amu a 3,09 s exploración.

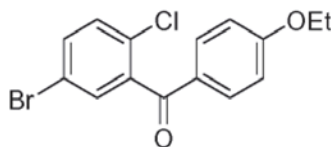
(2) Los espectros de masas de cromatografía líquida de alta presión (LC-MS) se obtuvieron usando un aparato Finnigan Surveyor HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable ajustado a 254 nm, una columna XB-C18 (4,6 x 50 mm, 5 μ m), y un espectrómetro de masas de trampa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

(3) La espectroscopía de RMN unidimensional rutinaria se realizó en espectrómetros Varian Mercury-Plus de 400 MHz o de 300 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos de Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd. y se transfirieron a tubos de RMN de ID de 5 mm. Los espectros se adquirieron a 293 K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se referenciaron a las señales de disolvente apropiadas, tal como 2,49 ppm para DMSO- d_6 , 1,93 ppm para CD_3CN , 3,30 ppm para CD_3OD , 5,32 ppm para CD_2Cl_2 y 7,26 ppm para $CDCl_3$ para los espectros de 1H .

Ejemplo 1

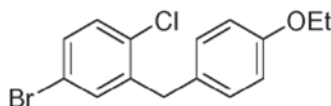
La síntesis del producto intermedio clave **D** se esboza en la figura 4, con los detalles de las etapas individuales dados posteriormente.

Preparación de (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanona (producto intermedio A)



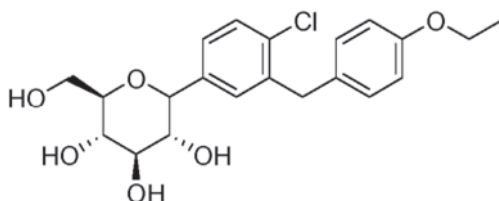
A una solución agitada de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (30 g, 0,127 mol) y cloruro de oxalilo (16,2 g, 0,127 mol) en diclorometano (200 ml) se añadió DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y entonces se evaporó para obtener el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (200 ml), la solución de color amarillo se enfrió a -5 °C y se añadió etoxibenceno (fenetol) (15,5 g, 0,127 mmol). Entonces se añadió $AlCl_3$ (17,8 g, 0,134 mmol) en porciones durante 30 min. Después de que la mezcla se agitara a 4 °C durante 1 h, la TLC mostró que no quedaba material de partida alguno. La reacción se inactivó al verter la mezcla sobre hielo, y la suspensión se extrajo 2 veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron 2 veces con HCl 1 N, 2 veces con NaOH 1 N, 1 vez con H_2O y 1 vez con salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 . La retirada de los volátiles y la recristalización en etanol absoluto dieron el producto intermedio **A** (25 g, rendimiento de un 58 %).

Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibencil)benceno (producto intermedio B)



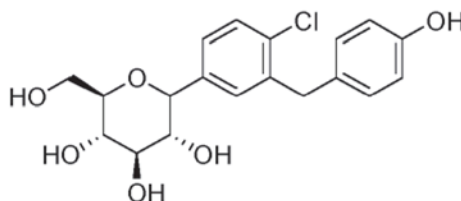
A una solución agitada de Et_3SiH (6,8 g, 0,058 mol) y (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanona (producto intermedio **A**) (10 g, 0,029 mol) en TFA (100 ml) se añadió CF_3SO_3H (0,1 ml). La temperatura aumentó en un plazo de minutos, dando lugar a que la solución experimentara reflujo violentamente. Después de enfriar lentamente a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a reflujo hasta que la TLC (PE:EA = 20:1) mostró que no quedaba material de partida alguno. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se separó y se lavó con agua, Na_2CO_3 acuoso y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se realizó una evaporación y una destilación a presión reducida para eliminar el Et_3SiO . La recristalización del residuo a partir de etanol absoluto dio el producto intermedio **B** (4,7 g, rendimiento de un 50 %).

Preparación de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio C)



A una solución agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibencil)benceno (producto intermedio **B**) (8 g, 24 mmol) en 30 ml de THF seco:tolueno (1:2) en atmósfera de Ar se añadió n-BuLi (2,5 M, 0,7 ml) gota a gota a -78 °C. Después de agitar durante 30 min más, la solución se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-glucolactona (denominada también (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona) (0,28 g, 0,60 mmol) en 30 ml de tolueno. La solución se agitó durante 1 h a -78 °C antes de inactivar mediante la adición de 50 ml de metanol que contenía MeSO₃H (1,5 ml, 24 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, entonces se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se disolvió en tolueno (20 ml) caliente (50 °C). La solución resultante se vertió en 100 ml de hexano agitado. El precipitado se recogió por filtración y se concentró para dar el producto intermedio en bruto, que se usó sin purificación adicional. el producto intermedio en bruto (6 g, 13,6 mmol) se disolvió en 40 ml de DCM:MeCN (1:1) y se añadió Et₃SiH (4,4 ml, 27,3 mmol), seguido de la adición de BF₃·Et₂O (2,0 ml, 20,5 mmol) a una tasa para asegurar que la temperatura permaneciera por debajo de 0 °C. La solución agitada se dejó calentar hasta 0 °C a lo largo de 5 h. Cuando la TLC mostró que la misma se había completado, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se retiró y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se concentró para dar el producto intermedio C, que se usó sin purificación adicional.

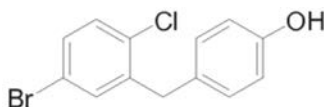
Preparación de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio D)



A una solución agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio C) (2 g, 5,9 mmol) en diclorometano se añadió BBr₃ (14,6 ml, 1 M) gota a gota a -78 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 0 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. Cuando la LC-MS mostró que no quedaba material de partida alguno, la mezcla se enfrió de nuevo a -78 °C y se inactivó con agua. Cuando la temperatura fue estable, se añadió solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó para obtener el producto intermedio **D** (0,7 g).

Además, para su uso en la síntesis de ciertos compuestos de la invención, el isómero 2S (producto intermedio **D1**) y el isómero 2R (producto intermedio **D2**) del producto intermedio **D** se separaron por LC-MS preparativa. Producto intermedio **D1**: RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,30 (m, 3H), 6,97 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 4,56 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,91~4,02 (m, 5H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 1H). Producto intermedio **D2**: RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,29~7,33 (m, 3H), 7,00 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 6,70 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 3,96~4,02 (m, 4H), 3,93~3,95 (m, 1H), 3,81~3,85 (m, 1H), 3,64~3,69 (m, 1H).

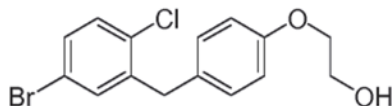
Preparación de 4-(5-bromo-2-clorobencil)fenol (producto intermedio H)



A una solución agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibencil)benceno (producto intermedio **B**) (3,0 g, 9,3 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió BBr₃ (1 M en diclorometano, 18,5 ml, 18,5 mmol) por debajo de la temperatura de -78 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y la reacción se supervisó usando TLC (PE:EA = 10:1). Cuando la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre

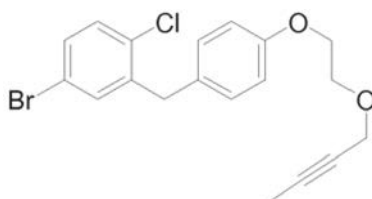
Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para obtener el producto intermedio **H** (2,75 g, rendimiento de un 90 %).
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,23~7,29 (m, 3H), 7,08 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,00 (s, 1H).

Preparación de 2-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)etanol (producto intermedio I)



A una solución agitada de 4-(5-bromo-2-clorobencil)fenol (producto intermedio **H**) (5,5 g, 18 mmol) en DMF (50 ml) se añadió Cs₂CO₃ (12 g, 36 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h, se añadió 2-bromoetanol (4,6 g, 36 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para obtener el producto intermedio **I** (4,8 g, rendimiento de un 76 %).

Preparación de 4-bromo-2-(4-(2-(but-2-inoxi)etoxi)bencil)-1-clorobenceno (producto intermedio J)

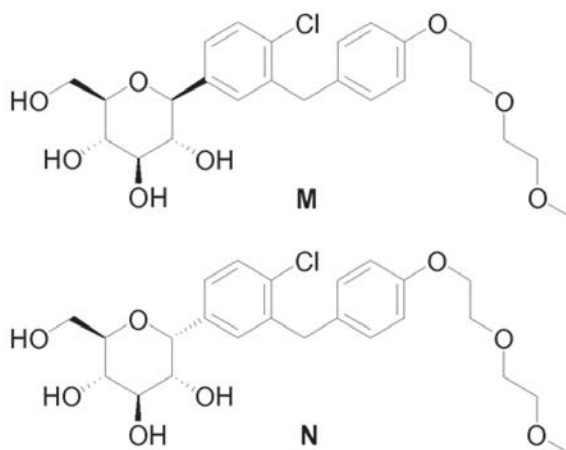


A una solución agitada de 2-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)etanol (producto intermedio **I**) (0,5 g, 1,46 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaH (0,084 g, 1,76 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h, y entonces se añadió 1-bromobut-2-ino (0,23 g, 1,76 mmol) gota a gota. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y entonces se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto intermedio **J** (0,45 g, rendimiento de un 78,1 %).

Ejemplo 2

La síntesis del compuesto **M** dentro de la invención y el compuesto **N** se esboza en la figura 5, con los detalles dados posteriormente.

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto **M**) y (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto **N**)



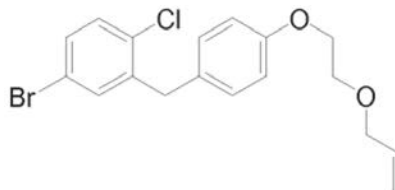
A una solución agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio **D**) (200 mg, 0,47 mmol) en DMF (20 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,30 g, 0,94 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h, y entonces se añadió metanosulfonato de 2-(2-metoxietoxi)etilo (112 mg, 0,56 mmol) gota a gota. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche, después de lo cual la mezcla se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para obtener los compuestos **M** (17,6 mg) y **N** (13,9 mg). Compuesto **M**: **RMN de ¹H** (CD₃OD): δ 7,31~7,48 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,06~4,09 (m, 3H), 4,01 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,79~3,81 (m, 3H), 3,66~3,68 (m, 3H), 3,53~3,56 (m, 2H), 3,39 (m,

3H), 3,35 (s, 3H), 3,29 (m, 1H); **MS ESI** (m/z) 483 (M+H)⁺, calc. 482. Compuesto **N**: RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,28-7,32 (m, 3H), 7,07 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,61 (s, 3H), 4,56 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,16 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 3,79 (m, 3H), 3,56 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H).

5 Ejemplo 3

La síntesis del compuesto **P** dentro de la invención y el compuesto **Q** se esboza en la figura 6, con los detalles dados posteriormente.

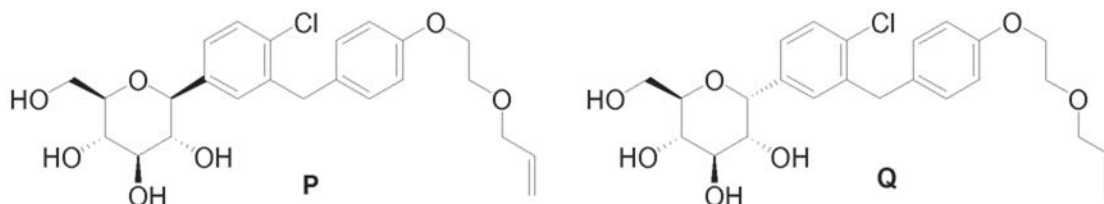
10 Preparación de 2-(4-(2-(aliloxi)etoxi)bencil)-4-bromo-1-clorobenceno (producto intermedio O)



15 A una solución agitada de 2-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)etanol (producto intermedio I) (0,5 g, 1,47 mmol) en THF anhidro se añadió NaH (84 mg, 1,76 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, y entonces se añadió bromuro de alilo (3-bromoprop-1-eno) (0,21 g, 1,75 mmol) y la temperatura de la mezcla se dejó subir hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó al verter la misma sobre agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y entonces se purificó por cromatografía en columna (EA:PE = 1:20 a 1:10) para obtener el producto intermedio **O** (0,3 g, rendimiento de un 54 %).

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(aliloxi)etoxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto P) y (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(aliloxi)etoxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto Q)

25



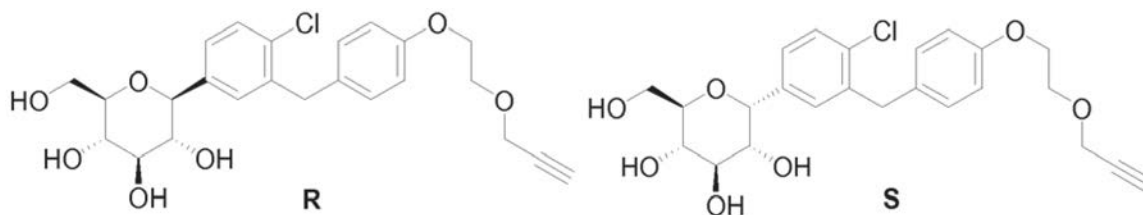
A una solución agitada de 2-(4-(2-(aliloxi)etoxi)bencil)-4-bromo-1-clorobenceno (producto intermedio **O**) (1,0 g, 2,6 mmol) en 20 ml de THF seco:tolueno (1:2) en atmósfera de argón se añadió n-BuLi (2,5 M, 1,1 ml) gota a gota a -78 °C. Después de agitar durante 30 min a continuación de la adición, esta solución se transfirió a una solución agitada de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-glucolactona (denominada también (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi) metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona) (1,47 g, 3,1 mmol) en 20 ml de tolueno. La solución se agitó durante 1 h a -78 °C antes de inactivar mediante la adición de 10 ml de MeOH que contenía ácido metanosulfónico (0,20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, y entonces la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el producto en bruto (1,20 g), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Al producto en bruto en diclorometano (20 ml) se añadió Et₃SiH (0,28 g, 4,8 mmol) seguido de la adición de BF₃·Et₂O (0,45 ml, 3,6 mmol) a -5 °C. La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 3 h. Cuando la LC-MS reveló que la reacción se había completado, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso (20 ml), los volátiles orgánicos se retiraron a presión reducida, y el residuo se repartió entre 20 ml de cada uno de EtOAc y H₂O. Después de separar las fases, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para obtener los compuestos **P** y **Q**. Compuesto **P**: RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,27~7,36 (m, 3H), 7,10 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,90 (m, 1H), 5,28~5,38 (m, 1H), 5,17~5,20 (m, 1H), 4,07~4,11 (m, 3H), 3,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,87 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 3,28 (m, 1H); **MS ESI** (m/z): 465 (M+H)⁺, calc. 464. Compuesto **Q**: RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,12~7,34 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,90 (m, 1H), 5,28~5,33 (m, 2H), 4,86~5,20 (m, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,19 (m, 1H), 4,01~4,10 (m, 8H), 3,94 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,76 (m, 1H).

Ejemplo 4

50

La síntesis del compuesto **R** dentro de la invención y el compuesto **S** se esboza en la figura 7, con los detalles dados posteriormente.

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

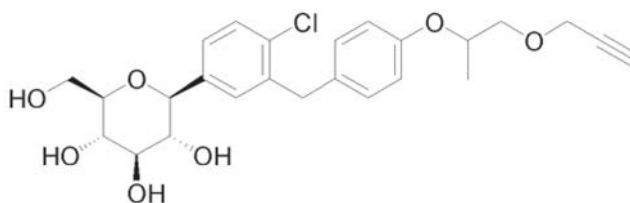


A una solución agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio D) (200 mg) en DMF (20 ml) se añadió Cs_2CO_3 (0,26 g). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min, y entonces se añadió metanosulfonato de 2-(prop-2-iniloxi)etilo (140 mg) gota a gota. La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche, tras lo cual la LC-MS mostró que el producto intermedio D se había consumido completamente. La mezcla se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar los compuestos R (35 mg) y S (20,9 mg). Compuesto R: RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,32~7,35 (m, 3H), 7,10 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,83 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,23 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,07~4,10 (m, 3H), 4,02 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,83~3,85 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,86 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz); MS ESI (m/z): 463 ($\text{M}+\text{H}^+$), calc. 462. Compuesto S: RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,30~7,33 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,84 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,92 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 4,25 (d, 2H, $J = 2$ Hz), 4,17 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,81 (m, 1H).

Ejemplo 5

La síntesis del compuesto T dentro de la invención se esboza en la figura 8, con los detalles dados posteriormente.

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(1-(prop-2-iniloxi)propan-2-ilo) bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto T)

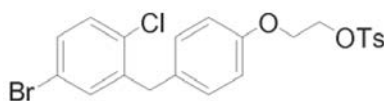


A una solución agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio D) (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Cs_2CO_3 (64 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Entonces se añadió metanosulfonato de 1-(prop-2-iniloxi)propan-2-ilo (38 mg, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. Entonces la mezcla se filtró, se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto T (8,9 mg) en forma de un polvo de color blanco. RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,25~7,34 (m, 3H), 7,08 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,56 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 5,28~5,33 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,01 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,87 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 3,85 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,38 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,24 (d, 2H).

Ejemplo 6

La síntesis del compuesto AD dentro de la invención se esboza en la figura 9, con los detalles dados posteriormente.

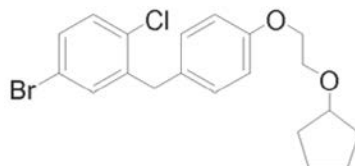
Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)etilo (producto intermedio AB)



A una solución de 2-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)etanol (producto intermedio I) (3,41 g) en DCM anhidro (20 ml), se añadió piridina (2,0 equiv.), y entonces la mezcla se agitó y se enfrió hasta 0 °C. Entonces se añadió TsCl (1,3 equiv.) en porciones, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La TLC (PE:EA = 4:1) mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM, se lavó con agua y salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el producto en bruto sólido se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 30:1) para obtener el

producto intermedio **AB** (4,05 g, rendimiento de un 81,7 %).

Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(ciclopentiloxi)etoxi)bencil)benceno (producto intermedio AC)

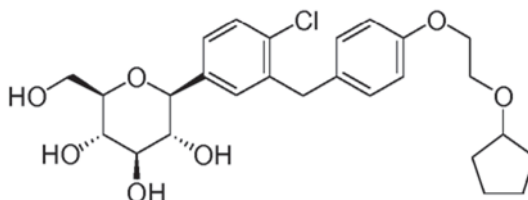


5

A una solución de ciclopentanol (0,86 g) en THF anhidro (8,6 ml), se añadió NaH (2,0 equiv.) en porciones a 0 °C, y entonces la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Entonces se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)etilo (producto intermedio **AB**) (2,43 g, 0,5 equiv.) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, tras lo cual la TLC mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta dar un aceite en bruto. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 100:1) para obtener el aceite **AC** (1,0 g, rendimiento de un -50 %).

10

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



A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(ciclopentiloxi)etoxi)bencil) benceno (producto intermedio **AC**) (0,41 g) en tolueno anhidro/THF (v/v = 2:1, 10 ml), se añadió n-BuLi (1,3 equiv.) gota a gota a -78 °C y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se transfirió a una solución de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-glucolactona (denominada también (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililo)xi)-6-((trimetilsililo)xi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona) (1,5 equiv.) en tolueno anhidro (10 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h hasta que se consumió el material de partida. La reacción se inactivó con ácido metanosulfónico (0,3 g en 10 ml de MeOH) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Entonces se añadieron 20 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera y entonces se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna instantánea (0,8 g, R_f = 0,1 -0,2, EA:PE = 2:1) para recoger el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en CH₃CN anhidro (10 ml), se añadió Et₃SiH (1 ml), la mezcla se enfrió a -5 °C y se añadió BF₃·Et₂O (0,6 ml) gota a gota. Después, la reacción se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante una noche. Después de que la reacción alcanzara su compleción, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El producto se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró hasta dar un sólido y se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto **AD** en forma de un polvo de color blanco tras la liofilización. **RMN de ¹H** (CD₃OD): δ 7,30 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 (m, 5H), 3,87 (s, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,07 (m, 6H), 1,72 (m, 6H), 1,55 (m, 2H); **MS ESI** (m/z): 494 (M+H)⁺, calc. 493.

25

30

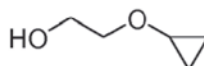
35

Ejemplo 7

40

La síntesis del compuesto **BQ** dentro de la invención se da posteriormente.

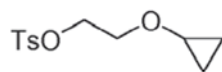
Preparación de 2-ciclopropoxietanol (producto intermedio BO)



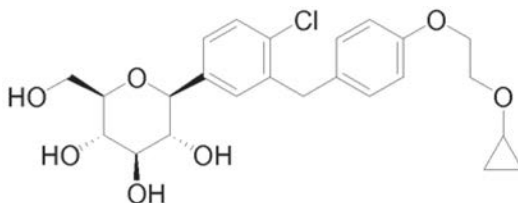
45

A una suspensión de polvo de Mg (0,87 g, 36,1 mmol) y yodo (catalítico) en THF (4 ml) se añadió lentamente BrCH₂CH₂Br (4,6 g, 24,5 mmol) en THF (8 ml). La reacción exotérmica se enfrió en un baño de hielo. Después de la adición completa de BrCH₂CH₂Br, se añadió una solución de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (1 g, 5,6 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se mantuvo entonces a reflujo durante 24 h, se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto intermedio en bruto **BO** (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

50

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-ciclopropoxietilo (producto intermedio BP)

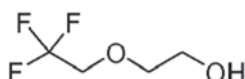
A una solución de 2-ciclopropoxietanol (400 mg, 3,92 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron TsCl (821 mg, 4,31 mmol) y Et₃N (0,6 ml, 4,31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se añadió HCl 1 N y la reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por TLC preparativa para obtener el producto intermedio **BP** (50 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

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

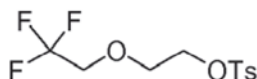
A una solución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio **D1**) (30 mg, 0,08 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se añadieron 4-metilbencenosulfonato de 2-ciclopropoxietilo (producto intermedio **BP**) (20 mg, 0,08 mmol) y Cs₂CO₃ (52 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta dar un aceite. El aceite se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto **BQ** (11 mg) en forma de un aceite incoloro. **RMN de ¹H** (CD₃OD): δ 7,30 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13 (m, 5H), 3,85 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 0,52 (m, 4H); **MS ESI** (m/z) 465 (M+H)⁺, calc. 464.

Ejemplo 8

La síntesis del compuesto **BT** dentro de la invención se da posteriormente.

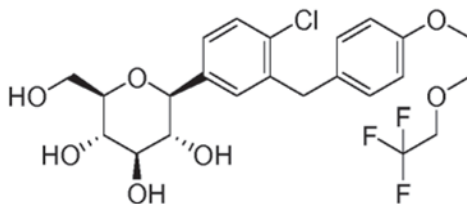
Preparación de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol (producto intermedio BR)

2,2,2-trifluoroetanol (15 g), 1,3-dioxolan-2-ona (19,8 g) y Et₃N (15 g) se mezclaron entre sí, y entonces la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se destiló para obtener el producto intermedio **BR** (12,7 g).

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo (producto intermedio BS)

Se disolvió 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol (producto intermedio **BR**) (12,7 g) en piridina anhidra, entonces se añadió TsCl (1,3 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual la TLC mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla se vertió en agua, se extrajo con EA, se lavó con agua y salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto intermedio **BS** (0,3 g).

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

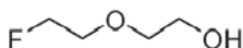


A (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio **D1**) (200 mg) en DMF anhidra se añadieron 4-metilbencenosulfonato de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo (producto intermedio **BS**) (1,5 equiv.) y Cs_2CO_3 (2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después de lo cual la LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EA, se lavó con agua y salmuera y entonces se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta dar un aceite. El aceite se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto **BT** (117 mg). **RMN de ^1H** (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,32 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,08 ~ 4,12 (m, 3H), 4,02 ~ 4,05 (m, 3H), 4,00 ~ 3,94 (m, 2H), 3,90 ~ 3,87 (m, 1H), 3,72 ~ 3,68 (m, 1H), 3,46 ~ 3,39 (m, 3H), 3,30 ~ 3,27 (m, 1H); **MS ESI** (m/z) 507 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, calc. 506.

Ejemplo 9

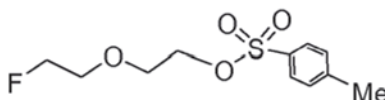
La síntesis del compuesto **CC** dentro de la invención se esboza en la figura 10, con los detalles dados posteriormente. Las estructuras de compuestos sintetizados en este ejemplo se confirmaron usando los siguientes procedimientos: los datos de **RMN de ^1H** se adquirieron en un espectrómetro Varian Mercury 300 a 300 MHz, con desplazamientos químicos referenciados a la TMS interna. El análisis de cromatografía líquida - ionización por electronebulización - espectrometría de masas (LC-ESI-MS) se realizó en una instrumentación que consiste en bombas de HPLC de la serie Shimadzu LC-10AD vp y un detector de UV de longitud de onda doble, un automuestreador Gilson 215, un detector de dispersión de luz evaporativa (ELS) Sedex 75c y un espectrómetro de masas PE/Sciex API 150EX. El detector de ELS se ajustó a una temperatura de 40 °C, un ajuste de ganancia de 7 y una presión de N_2 de 3,3 atm. La fuente de nebulización iónica Turbo se empleó sobre el API 150 con una tensión de nebulización iónica de 5 kV, una temperatura de 300 °C y unas tensiones de orificio y de anillo de 5 V y 175 V respectivamente. Los iones positivos se exploraron en Q1 de 160 a 650 m/z . se realizaron inyecciones de 5,0 μl para cada muestra, en una columna Phenomenex Gemini 5 μm C18. Las fases móviles consistieron en un 0,05 % de ácido fórmico tanto en agua de calidad HPLC (A) como en acetonitrilo de calidad HPLC (B) usando los siguientes gradientes con un caudal de 2 ml/min: 0,00 min, 95 % de A, 5 % de B; 4,00 min, 0 % de A, 100 % de B; 5,80 min, 0 % de A, 100 % de B; 6,00 min, 95 % de A, 5 % de B; 7,00 min, 95 % de A, 5 % de B.

Preparación de 2-(2-fluoroetoxi)etanol (producto intermedio CA)

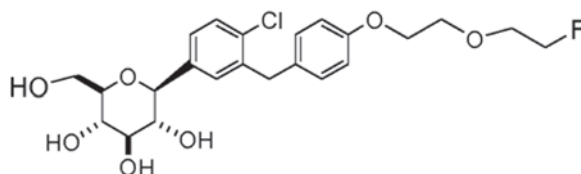


2-Fluoroetanol (5,0 g, 78 mmol), trietilamina (8,4 g, 83 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,50 g, 1,5 mmol) se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió carbonato de etileno (7,6 g, 86 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La destilación preliminar de la mezcla de reacción a presión atmosférica se realizó para retirar los líquidos de bajo punto de ebullición. La destilación posterior de la mezcla a alto vacío se realizó para obtener el compuesto del título (1,2 g, 14 %) en forma de un aceite transparente. La temperatura del cabezal de destilación fue de 110-115 °C cuando el producto se estaba recogiendo a alto vacío. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4,52 (dt, 2H, $J_1 = 64,0$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz), 3,75-3,55 (m, 6H), 3,16 (s a, 1H).

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-fluoroetoxi)etilo (producto intermedio CB)



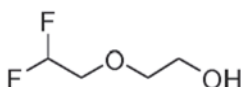
2-(2-Fluoroetoxi)etanol (0,11 g, 1,0 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,19 g, 1,0 mmol) y DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C, después de lo cual esta se sometió directamente a cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente para dar el compuesto del título (70 mg, 27 %) en forma de un aceite transparente. Se observó que el tamaño de la columna afecta al rendimiento de la reacción, dando una columna más pequeña un mejor rendimiento. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,79 (d, 2H, $J = 11,6$ Hz), 7,33 (d, 2H, $J = 11,6$ Hz), 4,48 (dt, 2H, $J_1 = 64,0$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,71 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,66 (dt, 2H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 39,2$ Hz), 2,44 (s. a., 3H).

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto CC)

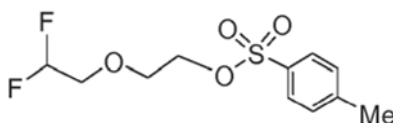
Se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-fluoroetoxi)etilo (52 mg, 0,19 mmol) disuelto en DMF anhidra (3 ml) a un matraz que contenía (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio **D1**) (57 mg, 0,15 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de cesio (0,12 g, 0,36 mmol) al matraz, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml) y la capa orgánica se lavó con soluciones acuosas de cloruro de amonio (50 ml), bicarbonato sódico (50 ml) y NaCl (50 ml), seguido de secar sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró al vacío, seguido de TLC preparativa usando metanol al 15 % en diclorometano como fase móvil para producir el compuesto del título (4,5 mg, 5,0 %). **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,30 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 7,17-7,12 (m a, 2H), 7,04 (d, 2H, $J = 11,6$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 11,6$ Hz), 4,52 (dt, 2H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 63,6$ Hz), 4,33 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 4,04-3,96 (m, 4H), 3,81-3,67 (m, 5H), 3,63-3,49 (m, 2H), 3,38-3,21 (m, 3H), 2,78 (s a, 1H), 1,77 (s a, 2H); **LC/MS**: masa teórica = 470,15; observada $M+1 = 471,6$, $M+ \text{Na} = 493,4$.

Ejemplo 10

La síntesis del compuesto **CF** dentro de la invención se esboza en la figura **11**, con los detalles dados posteriormente. Las estructuras de compuestos sintetizados en este ejemplo se confirmaron usando los procedimientos analíticos como se describe en el Ejemplo **9**.

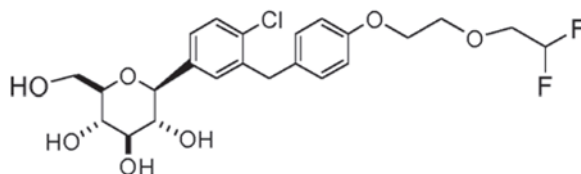
Preparación de (producto intermedio CD)

2,2-Difluoroetanol (5,1 g, 63 mmol), trietilamina (6,7 g, 66 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,40 g, 1,3 mmol) se mezclaron durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de etileno (6,1 g, 69 mmol) y la mezcla combinada se calentó a reflujo a 100 °C durante 18 h. La destilación a presión atmosférica se realizó en primer lugar para retirar los líquidos de bajo punto de ebullición. Entonces se realizó una destilación a alto vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (4,7 g, 59 %). La temperatura del cabezal de destilación fue de 109-113 °C cuando el compuesto del título se estaba recogiendo a alto vacío. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,86 (ttd, 1H, $J_1 = 73,6$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, $J_3 = 0,8$ Hz), 3,74-3,61 (m, 6H), 2,65 (s a, 1H).

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2,2-difluoroetoxi)etilo (producto intermedio CE)

2-(2,2-difluoroetoxi)etanol (0,13 g, 1,0 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,19 g, 1,0 mmol) y DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) se disolvieron en diclorometano (2 ml) a 0 °C y se agitaron durante 2 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se cargó sobre una columna pequeña, que se eluyó con diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (53 mg, 19 %). Se observó que el tamaño de la columna afecta al rendimiento de la reacción, dando una columna más pequeña un mejor rendimiento. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,78 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz), 5,76 (tt, 1H, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 73,6$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,75 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,64 (td, 2H, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 20$ Hz), 2,45 (s a, 3H).

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2,2-difluoroetoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto CF)

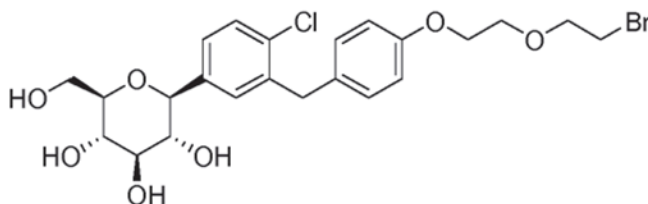


Se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(2,2-difluoroetoxi)etilo (53 mg, 0,19 mmol) disuelto en DMF anhidra (3 ml) a un matraz de reacción que contenía (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio **D1**) (57 mg, 0,15 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de cesio (98 mg, 0,30 mmol) al matraz, y la mezcla resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio (50 ml), bicarbonato sódico (50 ml) y NaCl (50 ml), después de lo cual esta se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa usando metanol al 15 % en diclorometano como fase móvil para producir el compuesto del título (4,6 mg, 5,0 %). **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,33 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,06 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 5,86 (tt, 1H, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 66,4 Hz), 4,07-3,98 (m, 3H), 3,87-3,84 (m, 3H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,74 (td, 2H, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 18,4 Hz), 3,66-3,54 (m, 3H), 3,30-3,36 (m, 2H), 2,78 (s a, 1H), 2,42 (s a, 1H), 1,65 (s, 2H); **LC/MS**: masa teórica = 488,14; observada $M+1$ = 489,2, $M+Na$ = 511,4).

Ejemplo 11

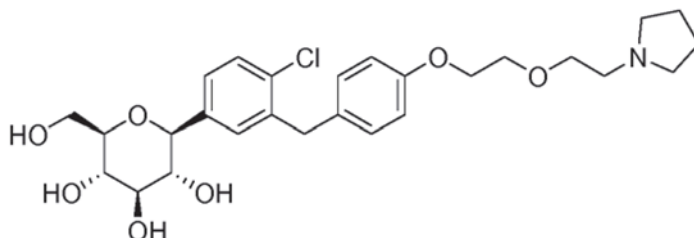
La síntesis del compuesto **CH** dentro de la invención se esboza en la figura **12**, con los detalles dados posteriormente.

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio CG)



A una suspensión agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio **D1**) (100 mg, 0,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y carbonato de cesio (162 mg, 0,52 mmol) se añadió 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (182 mg, 0,79 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 30 mg de aceite de color amarillo (21 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto CH)



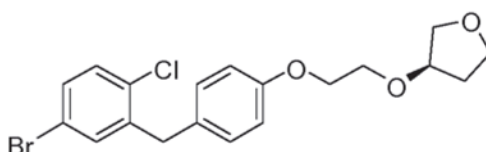
A una suspensión agitada de (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (20 mg, 0,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y carbonato de cesio (25 mg, 0,08 mmol) se añadió pirrolidina (26 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a 50 °C. La solución se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 15 mg de un sólido de color blanco (76 % de rendimiento; pureza según HPLC: 99 %). Tiempo de retención del HPLC: 1,85 min; un Módulo de Separaciones Waters 2695 equipado con un Detector de Matriz de Fotodiodos Waters 2996 y un Detector Waters Micromass ZQ;

Waters XTerra C18 3,5 μ m, columna de 20 mm x 2,1 mm, 1,0 ml/min, detección a 190-400 nm; 1,7 min de gradiente de 10-50 % de A, seguido de 1,8 min de gradiente de 50-95 % de A, mantener 1 min a 95 % de A; disolvente A: 0,045 % de ácido fórmico en acetonitrilo; disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico en agua Milli-Q. **RMN de ^1H** (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,28-7,36 (m, 3H), 7,12-7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,84-6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,15-4,17 (m, 2H), 4,00-4,14 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,23-3,48 (m, 6H), 2,01-2,03 (m, 5H), 1,34-1,30 (m, 2H); **MS ES $^-$** (m/z): 566 (M + 45) $^-$.

Ejemplo 12

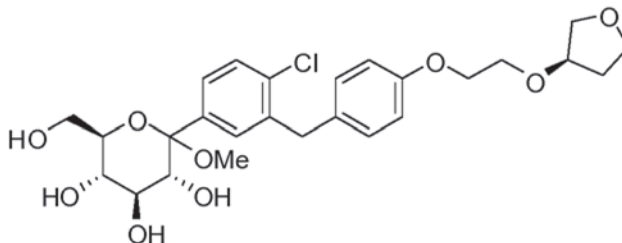
- 10 La síntesis del compuesto **CK** dentro de la invención se esboza en la figura 13, con los detalles dados posteriormente.

Preparación de (R)-3-(2-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)etoxi)tetrahidrofurano (producto intermedio CI)



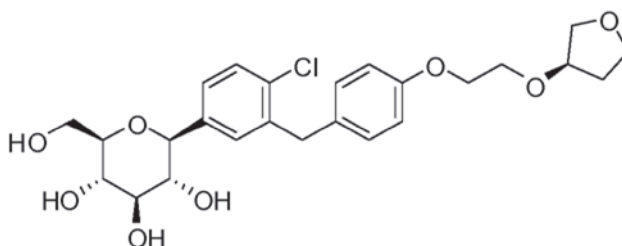
A una solución agitada de (R)-tetrahidrofurano-3-ol (320 mg, 3,63 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió hidruro sódico (145 mg, 3,63 mmol, 60 %) lentamente por debajo de 0 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y entonces se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)etilo (producto intermedio **AB**) (300 mg, 0,61 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y entonces se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta dar un aceite de color amarillo. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener 200 mg de aceite incoloro (80 % de rendimiento).

Preparación de (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio CJ)



A una solución a -65 °C de (R)-3-(2-(4-(5-bromo-2-clorobencil) fenoxi)etoxi)tetrahidrofurano (200 mg, 0,49 mmol) en tolueno anhidro/tetrahidrofurano (6 ml, v/v = 2:1) se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexano, 0,3 ml), y la mezcla de color amarillo pálido se agitó durante 30 min a -65 °C. La mezcla se transfirió a una solución a -65 °C de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxy)-6-((trimetilsililoxy)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (280 mg, 0,73 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla se agitó a -65 °C durante 2 h hasta que se consumió el material de partida. La reacción se inactivó con ácido metanosulfónico (0,04 ml, 1,7 mmol) en metanol (6 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, a continuación con agua y a continuación con salmuera antes de secar sobre sulfato sódico anhidro. La retirada de volátiles dio 200 mg de producto sólido en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto CK)

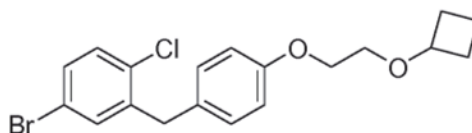


A una solución a -15 °C del producto en bruto a partir de la etapa anterior (200 mg, -0,38 mmol) en acetonitrilo anhidro/diclorometano 1:1 (4 ml) se añadió trietilsilano (0,12 ml, 0,76 mmol). Se añadió dietileterato trifluoruro de boro (0,08 ml, 0,57 mmol) gota a gota, y entonces la mezcla se agitó durante 4 h a -10 °C. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación con salmuera. El residuo se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró hasta dar un sólido, que se purificó por HPLC-MS preparativa para dar 12 mg de producto puro (pureza según HPLC: 99 %). Tiempo de retención del HPLC: 2,2 min; un Módulo de Separaciones Waters 2695 equipado con un Detector de Matriz de Fotodiodos Waters 2996 y un Detector Waters Micromass ZQ; Waters XTerra C18 3,5 µm, columna de 20 mm x 2,1 mm, 1,0 ml/min, detección a 190-400 nm; 1,7 min de gradiente de 10-50 % de A, seguido de 1,8 min de gradiente de 50-95 % de A, mantener 1 min a 95 % de A; disolvente A: 0,045 % de ácido fórmico en acetonitrilo; disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico en agua Milli-Q. **RMN de ¹H** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,28-7,36 (m, 3H), 7,11-7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83-6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,03-4,25 (m, 5H), 3,71-3,89 (m, 8H), 3,32-3,34 (m, 3H), 3,27-3,32 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 2H); **MS ES⁻** (m/z): 539 (M + 45)⁻.

Ejemplo 13

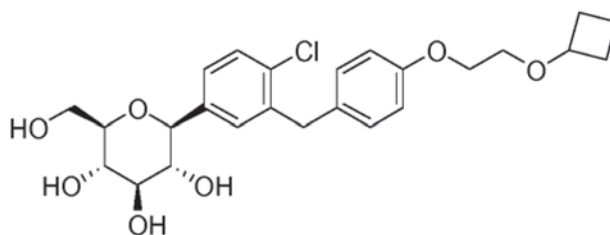
La síntesis del compuesto **CM** dentro de la invención se da posteriormente.

Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclobutoxi)etoxi)bencil)benceno (producto intermedio CL)



A una solución de ciclobutanol (260 mg, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se añadió hidruro sódico (138 mg, 5,7 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y entonces se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)etilo (producto intermedio **AB**) (300 mg, 0,6 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, tras lo cual la TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta dar un aceite en bruto. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 10:1) para obtener el producto intermedio **CL** en forma de un producto aceitoso (117 mg, rendimiento: -49 %).

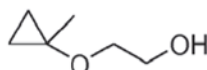
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclobutoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto **CM**)



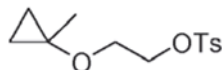
A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclobutoxi)etoxi)bencil)benceno (110 mg, 0,3 mmol) en tolueno anhidro/tetrahidrofurano (v/v = 2/1,2 ml) se añadió n-BuLi (0,17 ml, 2,5 M) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y entonces se transfirió a una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililo)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (195 mg, 0,4 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h hasta que se consumió el material de partida. La reacción se inactivó con ácido metanosulfónico (54 µl en 1,4 ml de metanol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Entonces se añadió agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, a continuación con agua y a continuación con salmuera y entonces se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo/diclorometano (1,2 ml), se añadió trietilsilano (0,3 ml, 1,9 mmol), la mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió rápidamente dietileterato trifluoruro de boro (1,8 µl, 1,4 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación con salmuera y entonces se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró, se concentró y se purificó por LC-MS preparativa para obtener 16 mg de producto puro. **RMN de ¹H** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,25-7,34 (m, 3H), 7,09-7,11 (m, 2H), 6,81-6,83 (m, 2H), 4,01-4,09 (m, 6H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 3H), 3,37-3,44 (m, 3H), 3,26-3,28 (m, 1H), 2,18-2,23 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 1H), 1,48-1,53 (m, 1H); **MS ES⁻** (m/z): 523 (M + 45)⁻; **MS ES⁺** (m/z): 479 (M + 1)⁺, 496 (M + 18)⁺.

Ejemplo 14

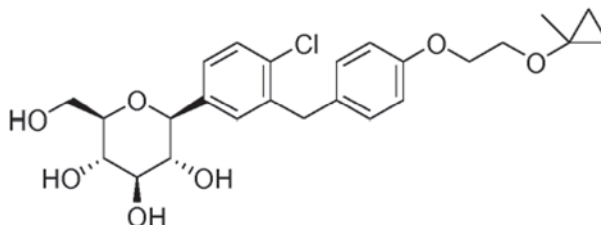
La síntesis del compuesto **CP** dentro de la invención se esboza en la figura **14**, con los detalles dados posteriormente.

Preparación de 2-(1-metilciclopropoxi)etanol (producto intermedio CN)

A un polvo de Mg (250 mg, 10,25 mmol) suspendido en THF (10 ml) se añadió lentamente 1,2-dibromoetano (0,7 ml) a lo largo de 3 h a través de un embudo para mantener un reflujo suave. Después de una 1 h adicional, cuando la mezcla se hubo enfriado por debajo de 46 °C, se añadió lentamente 2-(2-bromoetil)-2-metil-1,3-dioxolano (1 g, 5,1 mmol) a lo largo de 1 h para mantener la temperatura por debajo de 46 °C. Se añadió una porción adicional de THF (5 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a 40-46 °C. La reacción se inactivó mediante la adición a cloruro de amonio a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h antes de que esta se transfiriera a un extractor y se separara. La capa orgánica se concentró al vacío, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para obtener el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (0,32 g, en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(1-metilciclopropoxi)etilo (producto intermedio CO)

Al 2-(1-metilciclopropoxi)etanol en bruto a partir de la etapa anterior (0,32 g) en una mezcla de hidróxido sódico 4,6 N (6,3 ml, 2,52 mmol) y tetrahidrofurano (3 ml) se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,1 g, 11,2 mmol) en diclorometano (6 ml) a 0-5 °C. La solución se agitó durante 3 h a 0-5 °C y entonces se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener el producto en bruto (100 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

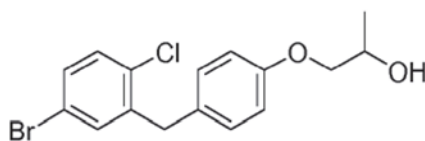
Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(1-metilciclopropoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto CP)

A una suspensión agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (producto intermedio **D1**) (140 mg, 0,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y carbonato de cesio (130 mg, 0,4 mmol) se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(1-metilciclopropoxi)etilo (54 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 50 °C. La solución se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC-MS preparativa para dar 30 mg de un sólido de color blanco (31 % de rendimiento; pureza según HPLC 97,5 %). Tiempo de retención del HPLC: 3,27 min; un Módulo de Separaciones Waters 2695 equipado con un Detector de Matriz de Fotodiodos Waters 2996 y un Detector Waters Micromass ZQ; Waters XTerra C18 5 µm, columna de 50 mm x 2,1 mm; 1,0 ml/min, detección a 190-400 nm; 6 min de gradiente de 10-95% de A, mantener 8 min a 95 % de A; disolvente A: 0,045 % de ácido fórmico en acetonitrilo, disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico en agua Milli-Q. **RMN de ¹H** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,28-7,36 (m, 3H), 7,12-7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,83-6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,02-4,12 (m, 5H), 3,81-3,91 (m, 3H), 3,71-3,73 (m, 1H), 3,28-3,48 (m, 5H), 1,42 (s, 3H), 0,81-0,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,44-0,46 (m, 2H); **MS ES⁺** (*m/z*): 523 (*M* + 45)⁺.

Ejemplo 15

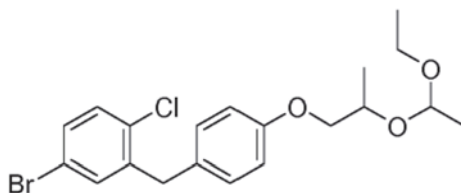
La síntesis del compuesto **DC** dentro de la invención se da posteriormente.

Preparación de 1-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)propan-2-ol (producto intermedio CY)



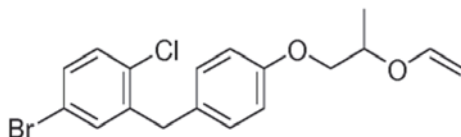
A una solución de 4-(5-bromo-2-clorobencil)fenol (producto intermedio **H**) (3 g, 10,1 mmol) y carbonato de cesio (6,6 g, 20,1 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (30 ml), se añadió 1-bromopropan-2-ol (2,8 g, 20,1 mmol). La solución se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio y amonio y a continuación con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El residuo se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto intermedio **CY** (2,95 g, rendimiento: 82%). **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,24-7,32 (m, 3H), 7,12-7,14 (m, 2H), 6,87-6,89 (m, 2H), 4,20-4,24 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,94-3,97 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 1,29-1,31 (m, 3H).

Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(1-etoxietoxi)propoxi)bencil)benceno (producto intermedio **CZ**)



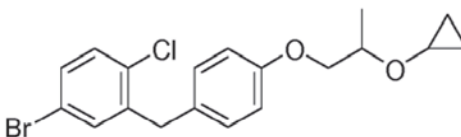
A una solución de 1-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenoxi)propan-2-ol (857 mg, 2,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió etil vinil éter (1,2 ml, 12 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (24 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual el material de partida se había consumido completamente como se determinó mediante TLC (eluyente PE:EA = 1:1). Se añadió bicarbonato sódico sólido (5 g), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió agua (25 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El residuo se concentró y se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto intermedio **CZ** (900 mg, rendimiento de un 87 %) en forma de un aceite de color amarillo. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,23-7,30 (m, 3H), 7,09-7,11 (m, 2H), 6,85-6,87 (m, 2H), 4,86-4,94 (m, 1H), 4,10-4,13 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,84-3,99 (m, 1H), 3,69-3,72 (m, 1H), 3,50-3,59 (m, 1H), 1,19-1,37 (m, 9H).

Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(viniloxi)propoxi)bencil)benceno (producto intermedio **DA**)



A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(1-etoxietoxi)propoxi)bencil)-benceno (550 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se añadió trietilamina (0,2 ml, 2,2 mmol), seguido de trimetilsililtrifluorometano sulfonato (240 mg, 2,2 mmol). Después de 1 h, se añadió hidróxido sódico 1,0 M (4 ml), seguido de éter dietílico (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta dar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (EP/AE=10:1) para obtener el producto intermedio **DA** (290 mg, rendimiento de un 59 %).

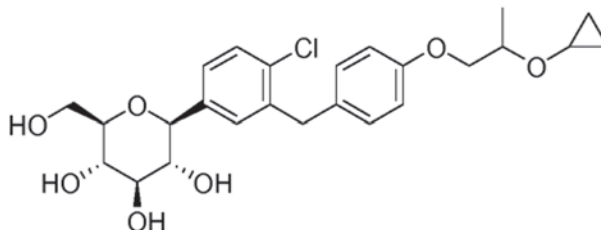
Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(ciclopropoxi)propoxi)bencil)benceno (producto intermedio **DB**)



A una solución de dietil cinc (1,9 ml, 1,0 M en hexano) en diclorometano (10 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se añadió lentamente diyodometano (0,15 ml) en diclorometano (2 ml). Después de agitar durante 30 min, se añadió 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(viniloxi)propoxi)bencil)benceno (290 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, y entonces se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y a continuación con salmuera y entonces se secaron sobre sulfato sódico. El residuo se concentró y se purificó por TLC preparativa para obtener el producto intermedio **DB** en forma de un aceite (200 mg, rendimiento de un 66 %). **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,24-7,31 (m, 3H), 7,10-7,12 (m, 2H), 6,87-6,89 (m, 2H), 3,90-4,01 (m, 5H), 3,47-3,48 (m, 1H), 1,31-1,33 (m, 3H), 0,64 (m, 2H),

0,50-0,53 (m, 2H).

Preparación de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxipropoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Compuesto DC)



A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoxipropoxi)bencil)benceno (180 g, 0,45 mol) en tolueno anhidro/tetrahidrofurano (v/v = 2:1, 1 ml), se añadió n-BuLi (0,22 ml, 2,5 M en hexano) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, y entonces se transfirió a una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (276 mg, 0,6 mmol) en tolueno anhidro (1 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h hasta que se consumió el material de partida. La reacción se inactivó con ácido metanosulfónico (60 µl en 1,2 ml de metanol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Entonces se añadió agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, a continuación con agua y a continuación con salmuera y entonces se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se disolvió entonces en acetonitrilo/diclorometano (2 ml, 1:1). Se añadió trietilsilano (0,3 ml, 1,9 mmol), la mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió rápidamente dietileterato trifluoruro de boro (1,8 µl, 1,4 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y a continuación con salmuera y entonces se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró, se concentró y se purificó por LC-MS preparada para obtener el compuesto **DC** (7,2 mg). **RMN de ¹H** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,28-7,3 (m, 3H), 7,11-7,13 (m, 2H), 6,83-6,85 (m, 2H), 3,88-4,12 (m, 7H), 3,69-3,73 (m, 1H), 3,40-3,53 (m, 4H), 3,28-3,33 (m, 1H), 1,27-1,29 (d, J = 8 Hz, 3H), 0,48-0,60 (m, 4H); **MS ES⁺** (m/z): 479 (M + 1)⁺, 496 (M + 18)⁺.

Ejemplo 16

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

Preparación de vector de expresión de SGLT2 humano

Se subclonó un clon de ADNc de longitud completa que expresa el SGLT2 humano (GenScript Corporation) en los sitios *Hind III* y *Not I* del vector de expresión pEAK15. Se identificaron los clones que albergan los insertos de ADNc mediante análisis de restricción.

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

Se linealizó con *Nsi I* un plásmido que contenía SGLT2 humano y se purificó por electroforesis en gel de agarosa. Usando un reactivo de transfección Lipofectamina 2000 (Invitrogen Corporation), se transfectó ADN en células HEK293.ETN y se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía un 10 % de suero fetal bovino (FBS) a 37 °C bajo un 5 % de CO₂ durante 24 h. Los transfectantes se seleccionaron en el mismo medio de crecimiento complementado con puomicina (Invitrogen Corporation) durante dos semanas. Las células resistentes a la puomicina se recuperaron y se sembraron sobre una placa nueva de 96 pocillos (una única célula por pocillo) y se cultivaron en presencia de puomicina hasta la confluencia de las células. Los clones resistentes a la puomicina se evaluaron para determinar la actividad de SGLT2 en el ensayo de captación de metil-α-D-[U-¹⁴C]glucopiranosido descrito posteriormente. El clon que mostró la relación más alta de señal con respecto al nivel de fondo se usó para el ensayo de captación de metil-α-D-[U-¹⁴C]glucopiranosido.

Preparación de células que expresan el SGLT1 humano

Se obtuvo ADNc de SGLT1 humano de longitud completa sobre vector de expresión pDream2.1 de GenScript Corporation y se propagó en la cepa DH5α de *Escherichia coli* usando medio de Luria-Bertani (LB) que contenía ampicilina. Se aisló el ADN de plásmido usando el Kit QIAGEN Plasmid Midi (QIAGEN Inc.). Se transfectó ADN de plásmido de expresión de SGLT1 humano en células COS-7 (Colección Americana de Cultivos Tipo) usando reactivo de transfección Lipofectamina 2000 de acuerdo con un protocolo sugerido por el fabricante. Las células transfectadas se almacenaron en DMEM que contenía un 10 % de dimetilsulfóxido (DMSO) a -80 °C.

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

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

Tabla 2

Compuesto	CI ₅₀ *	
	SGLT2	SGLT1
M	+	++
P	(+)	(++)
R	(+)	(++)
T	(+)	(+++)
AD	(+)	(++)
BQ	(+)	(++)
BT	(+)	(++)
CC	+	++
CF	+	++
CH	(+)	(++)
CK	(+)	(++)
CM	(+)	(+++)
CP	(+)	(+++)
DC	(+)	(++)

*Clave:

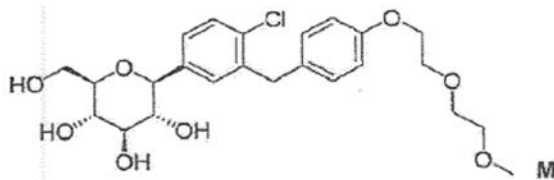
+ <1 μ M
 ++ de 1 μ M a 10 μ M
 +++ >10 μ M

() indica incubación con suero humano al 25 %

REIVINDICACIONES

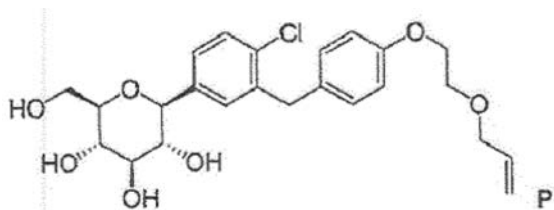
1. Un compuesto que es de una fórmula expuesta posteriormente o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



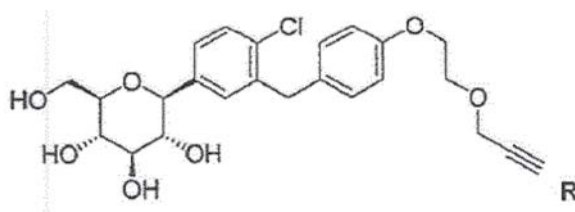
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

10



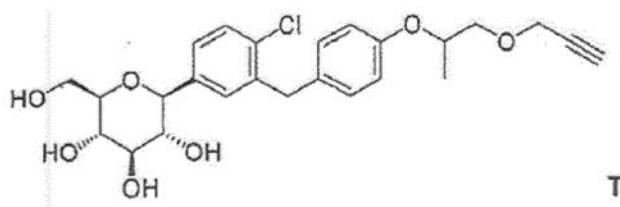
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(aliloxi)etoxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

15



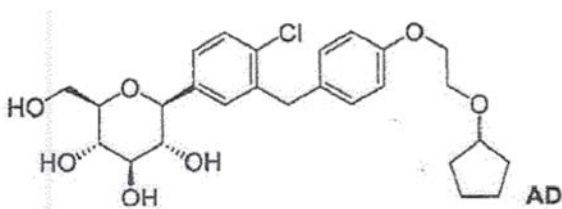
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(prop-2-iniloxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

20

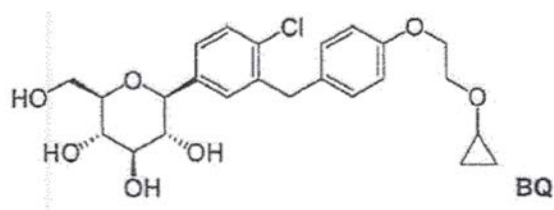


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(1-(prop-2-iniloxi)propan-2-iloxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

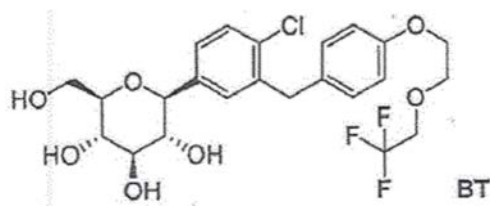
25



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(ciclopentiloxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

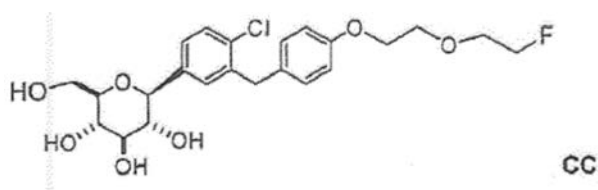


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;



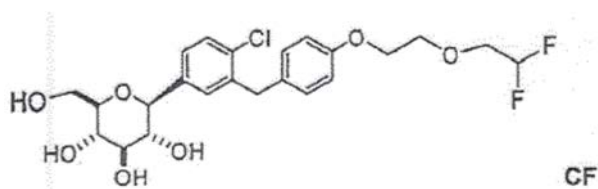
5

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;



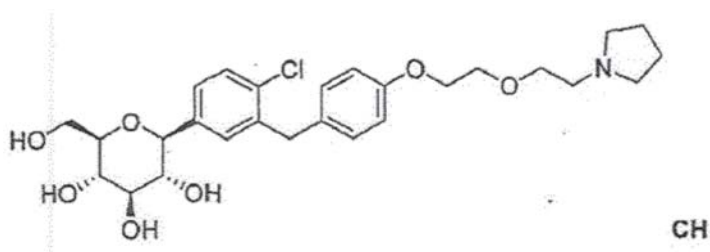
10

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;



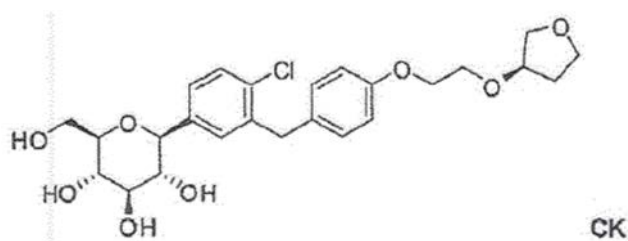
15

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2,2-difluoroetoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;



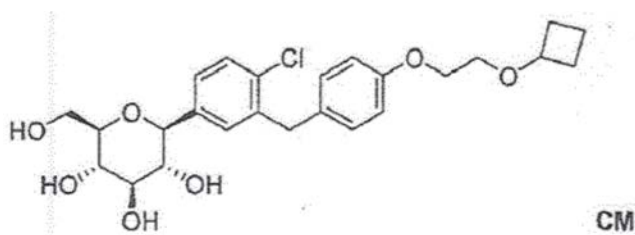
20

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

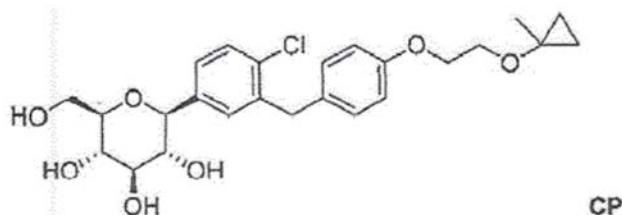


25

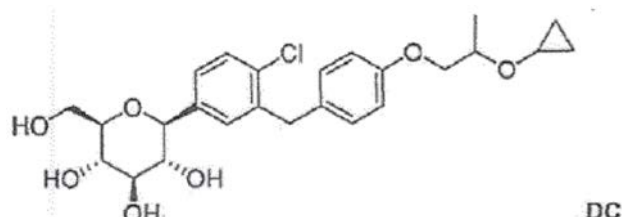
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-((R)-(tetrahidrofurano-3-iloxi)etoxi)bencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclobutoxiethoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

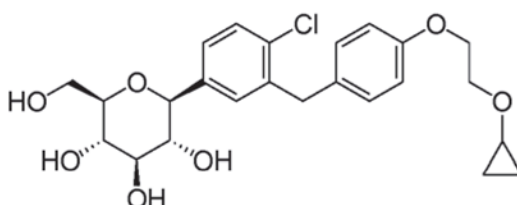


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(1-metilciclopropoxi)etoxi))encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;



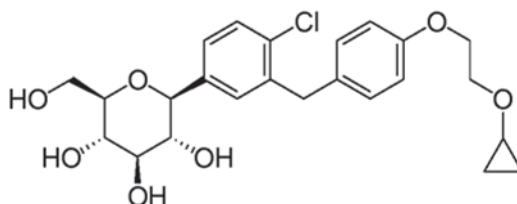
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxipropoxi)encil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que es de la fórmula:



o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 2.

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 3.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección afectada por la inhibición de SGLT.
- 5 8. Un compuesto para el uso de la reivindicación 7, en donde dicha enfermedad o afección se selecciona de entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperuricemia, obesidad, edema, dislipidemia, insuficiencia cardíaca crónica y aterosclerosis.
- 10 9. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar la diabetes.
- 10 10. Un compuesto para su uso como se define en la reivindicación 9, en donde dicha diabetes es diabetes mellitus de tipo 1.
- 15 11. Un compuesto para su uso como se define en la reivindicación 9, en donde dicha diabetes es diabetes mellitus de tipo 2.
12. Un compuesto para su uso como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que dicho compuesto se administra junto con un segundo agente terapéutico.
- 20 13. Un compuesto para su uso como se define en la reivindicación 12, en donde dicho segundo agente terapéutico se selecciona de entre agentes antidiabéticos, agentes reductores/moduladores de lípidos, agentes para tratar complicaciones diabéticas, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antihiperuricémicos y agentes para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, aterosclerosis o trastornos relacionados.
- 25 14. Un compuesto para el uso definido en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 que es un compuesto de la reivindicación 2.
15. Un compuesto para el uso definido en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 que es un compuesto de la reivindicación 3.
- 30

Fig. 1 (Hoja 1)

Esquema I

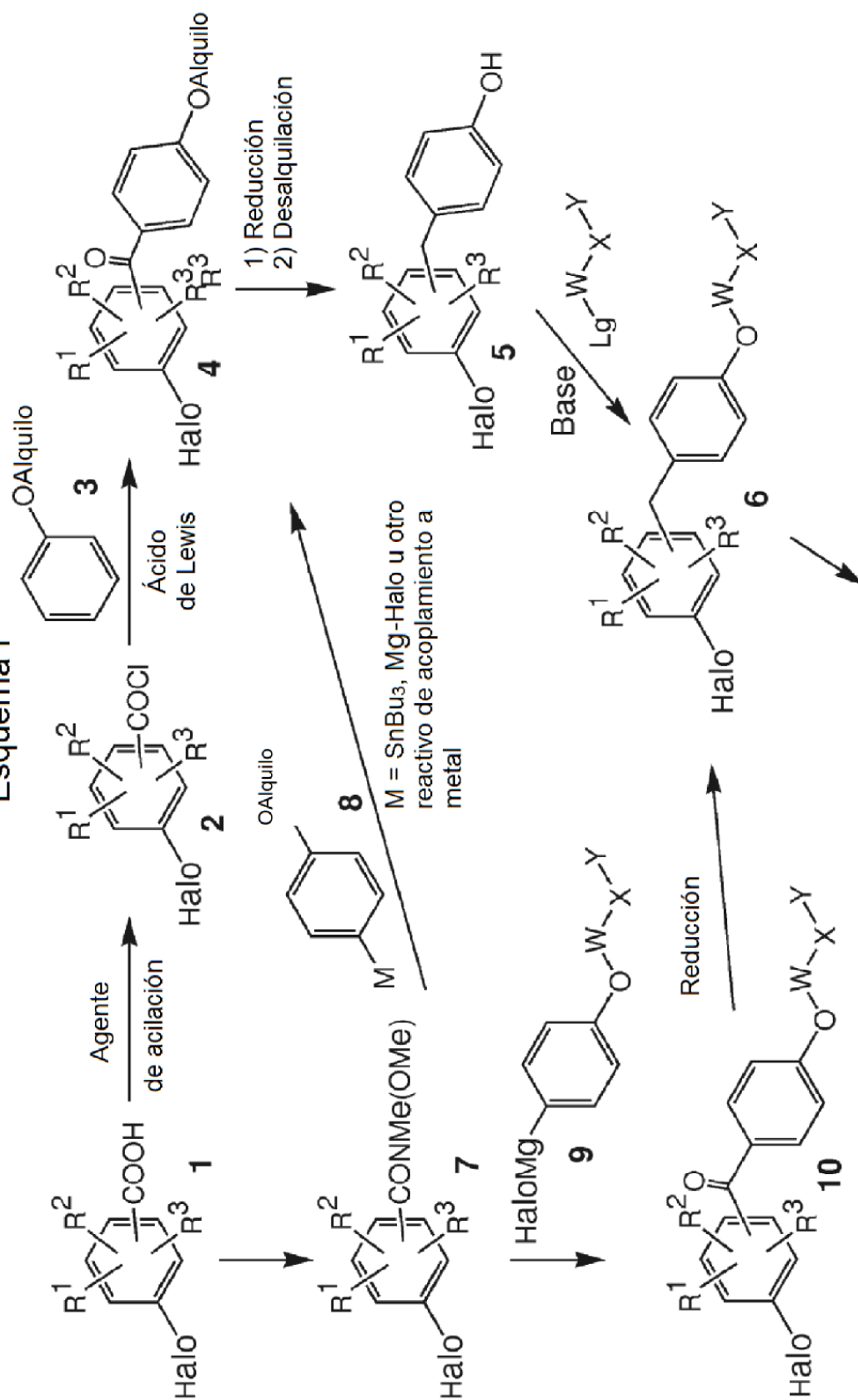


Fig. 1 (Hoja 2)

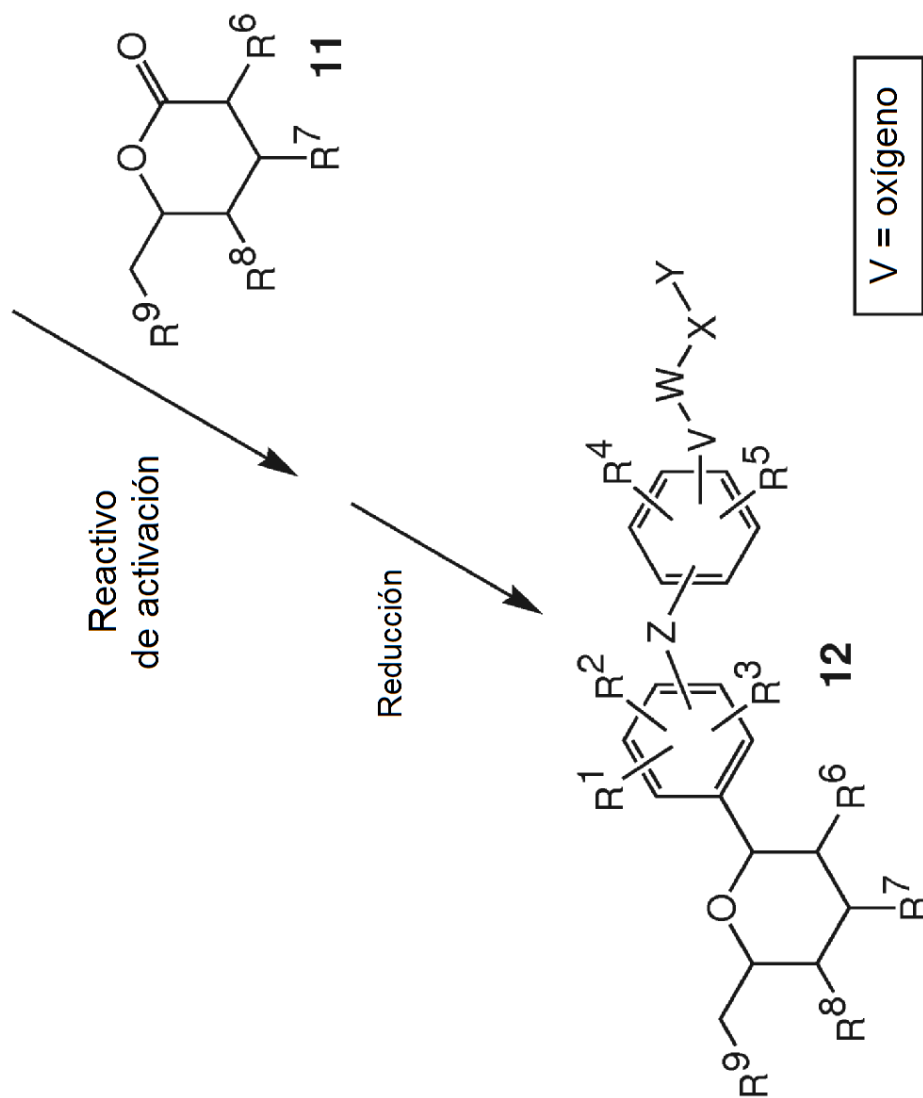


Fig. 2

Esquema II

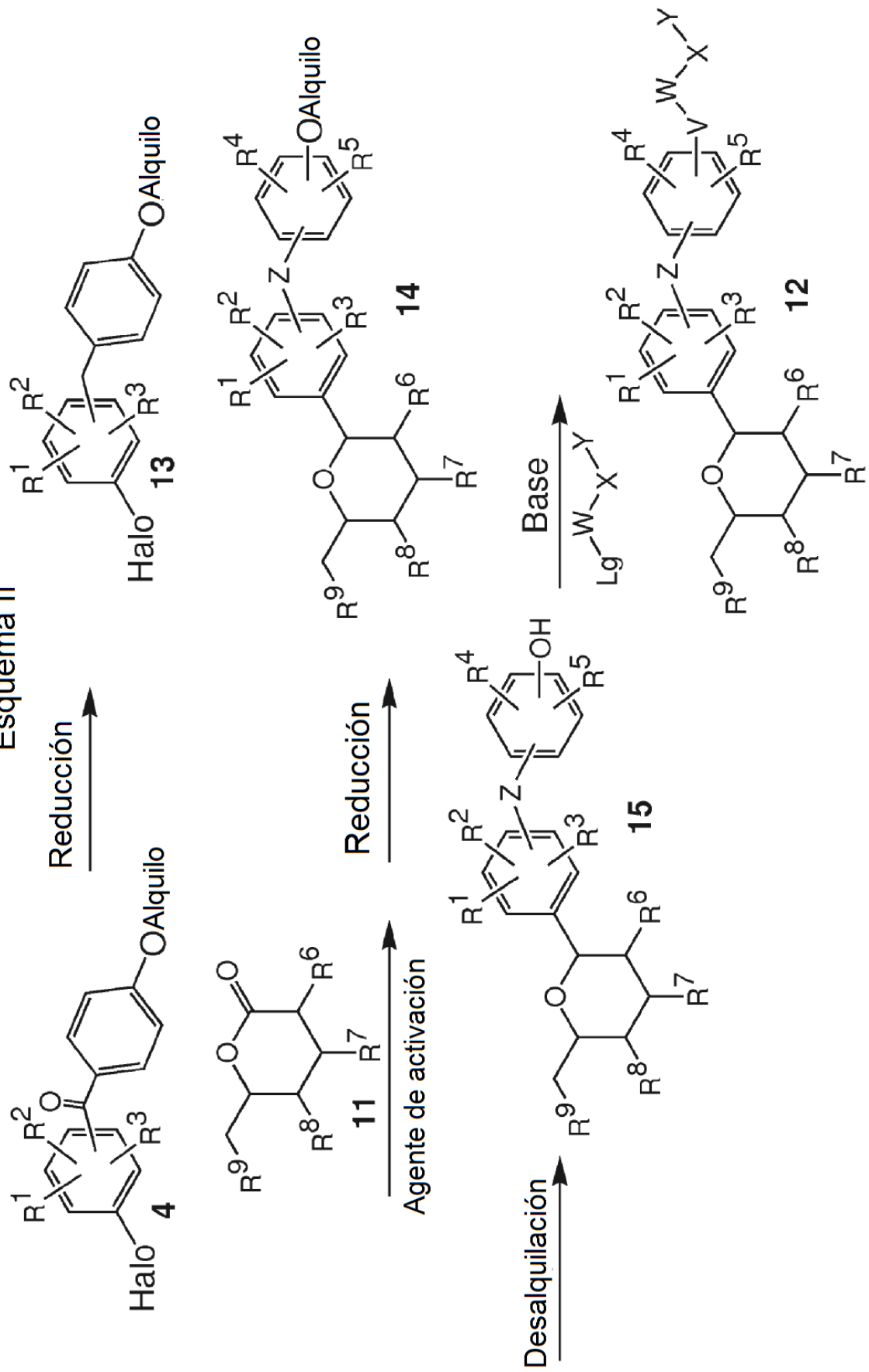


Fig. 3
Esquema III

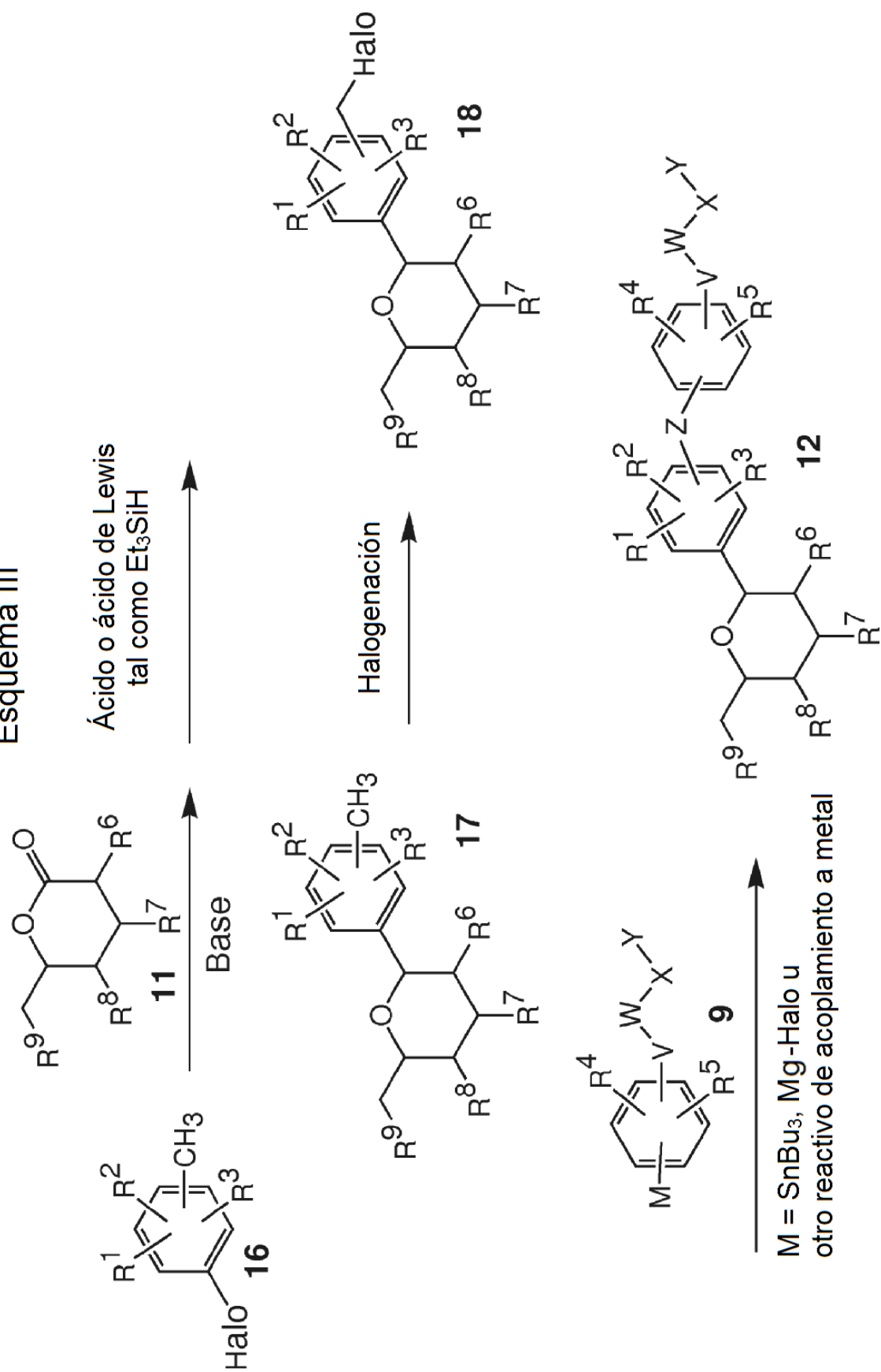


Fig. 4

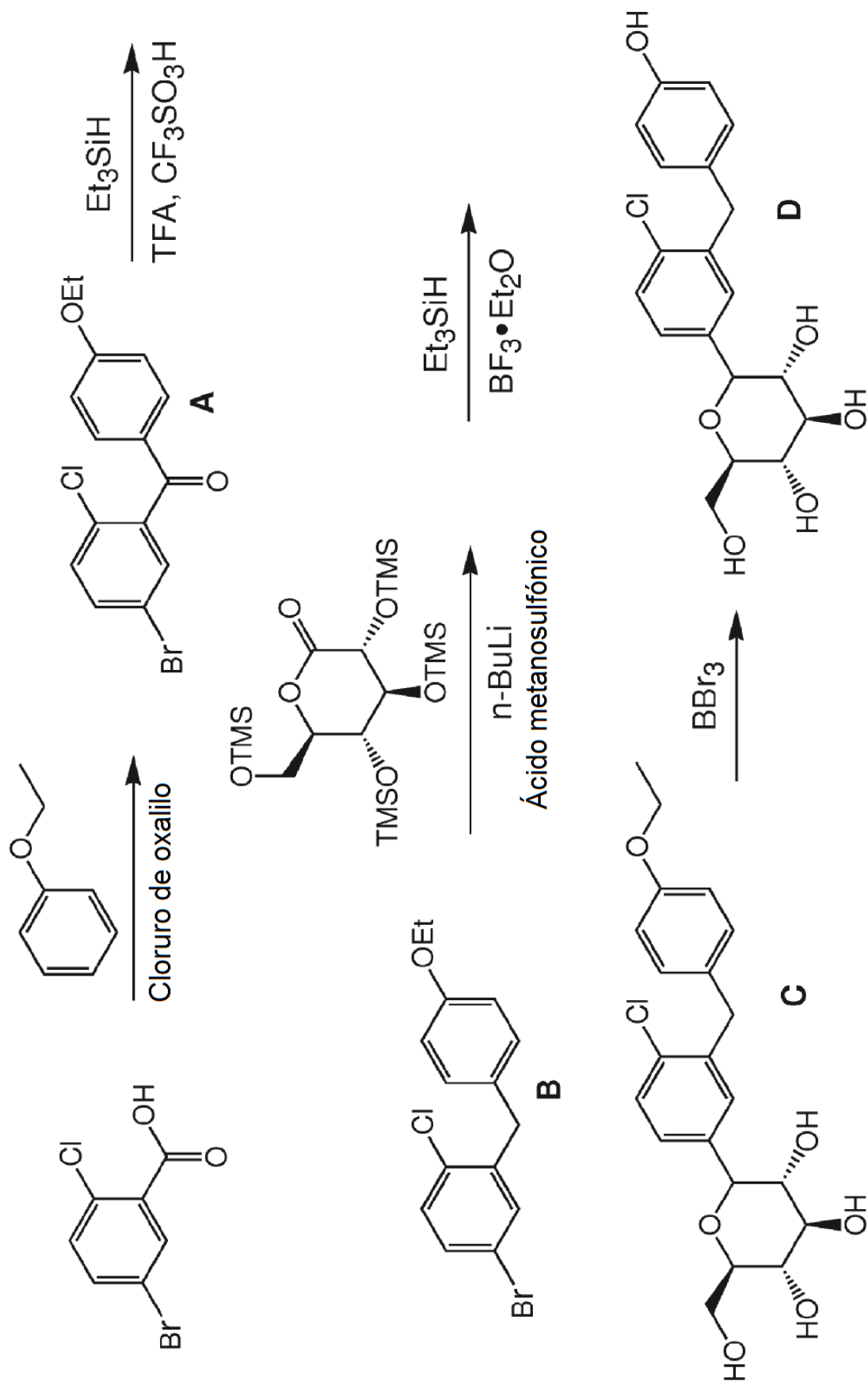


Fig. 5

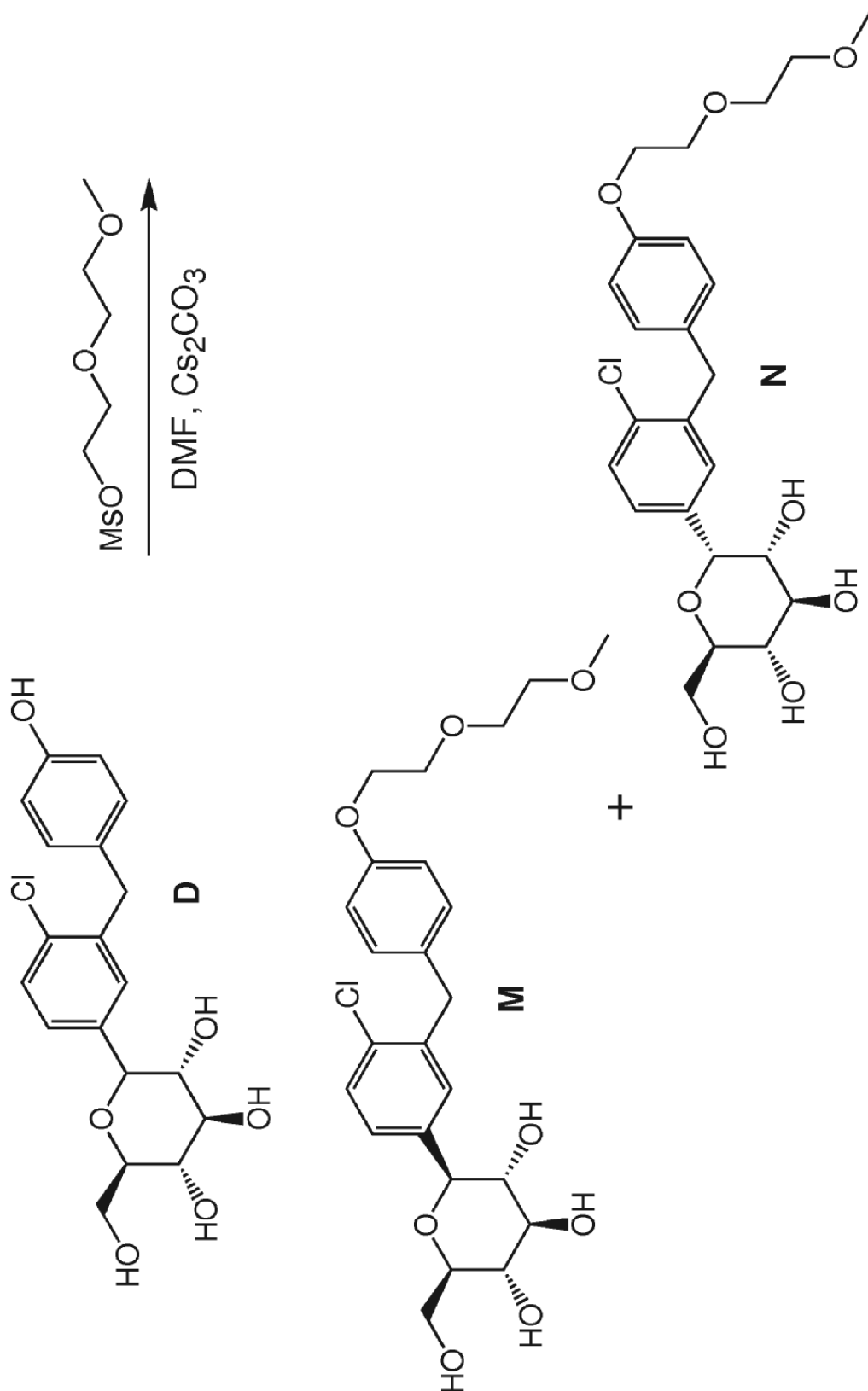


Fig. 6

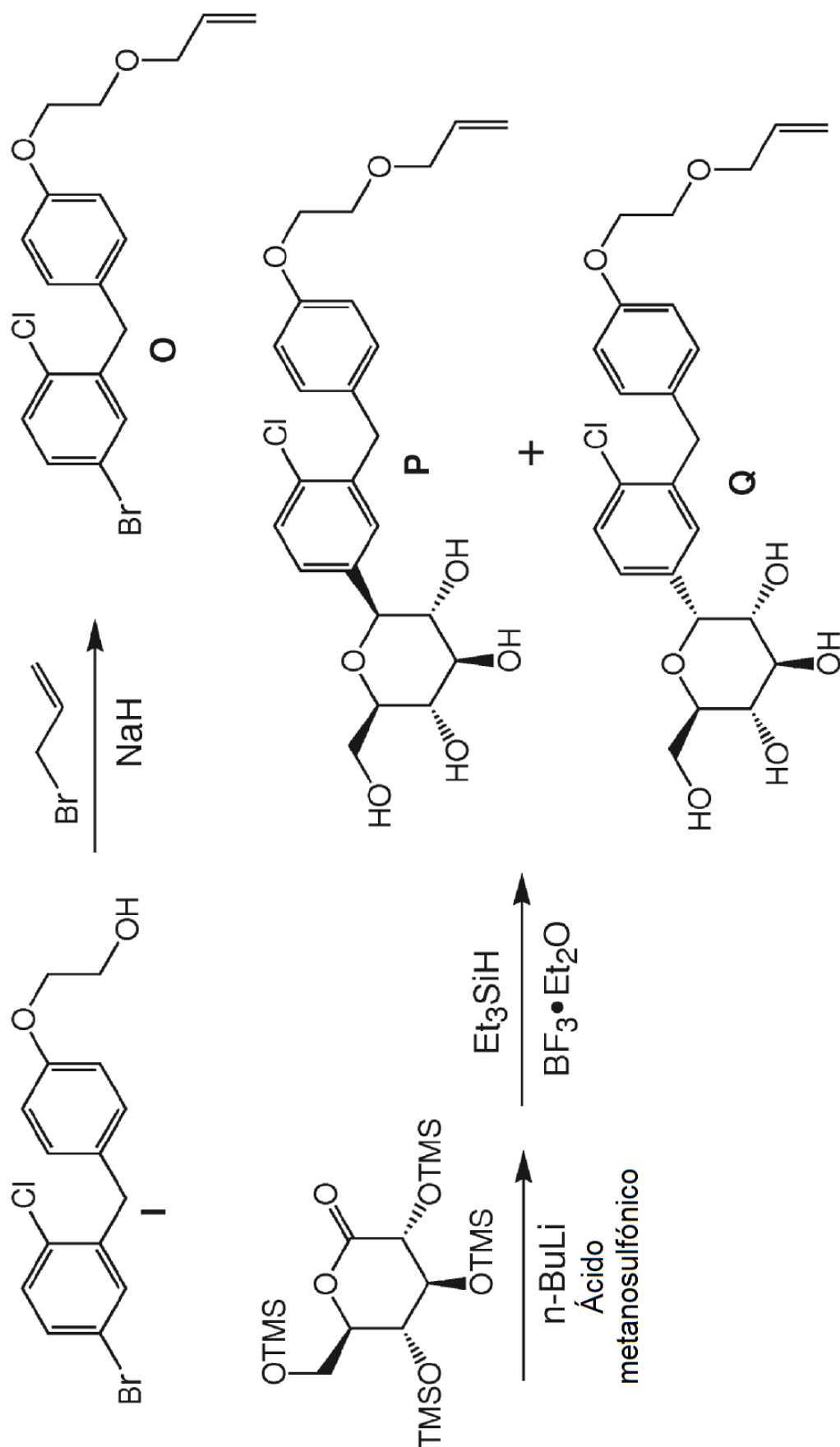


Fig. 7

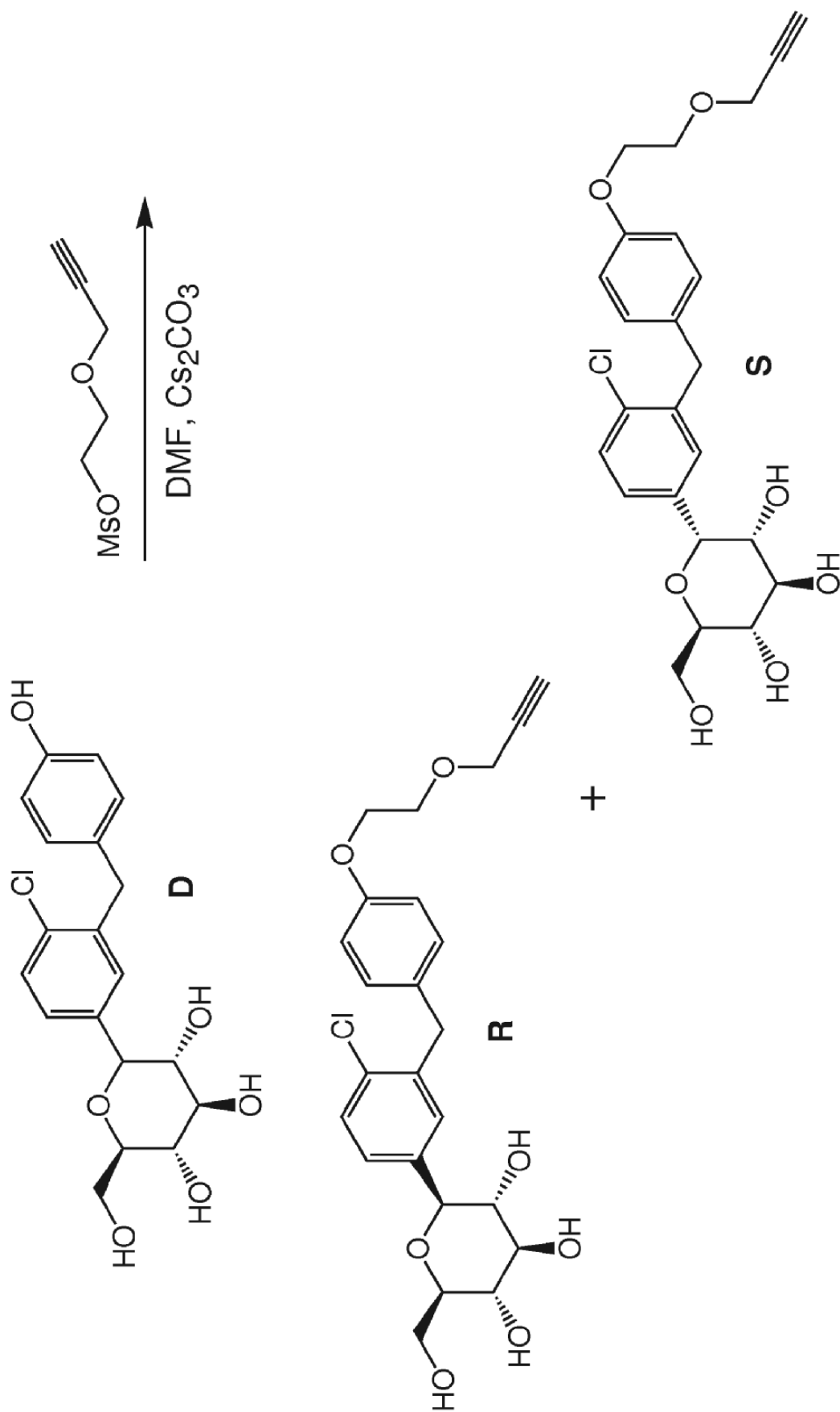


Fig. 8

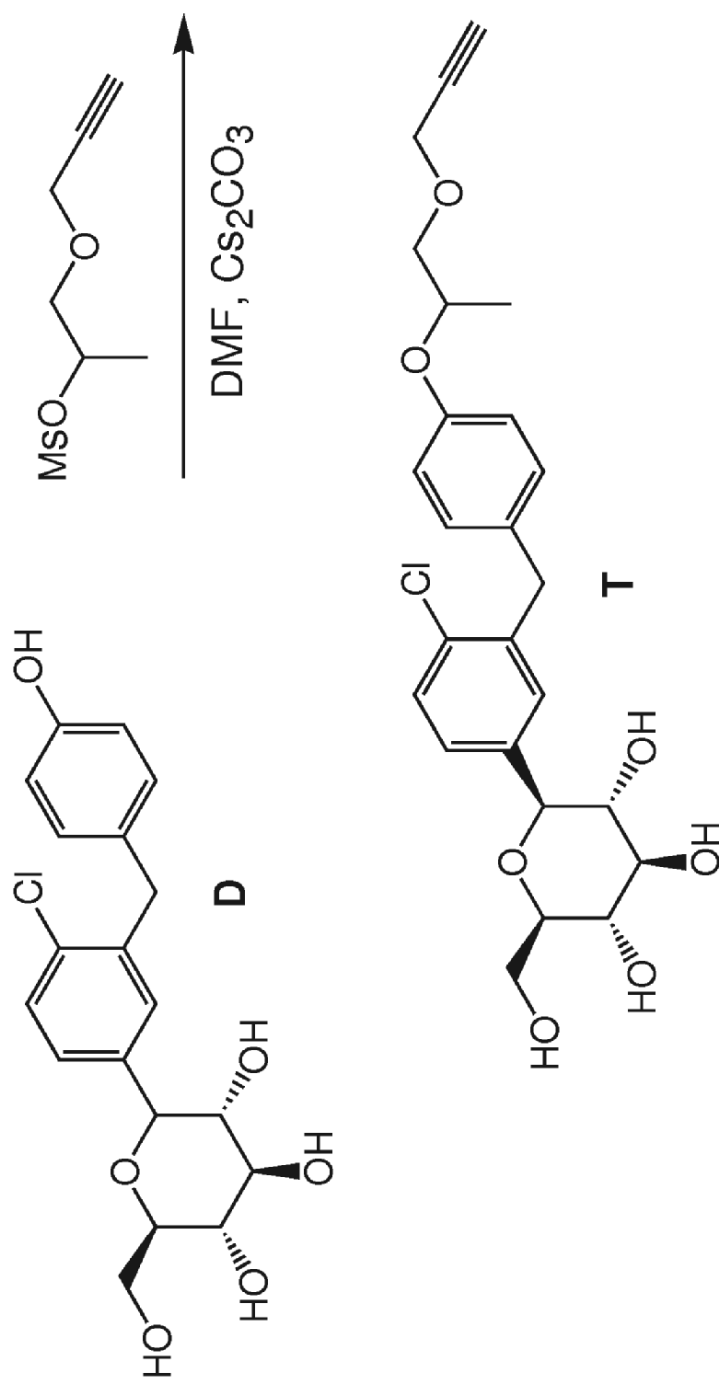


Fig. 9

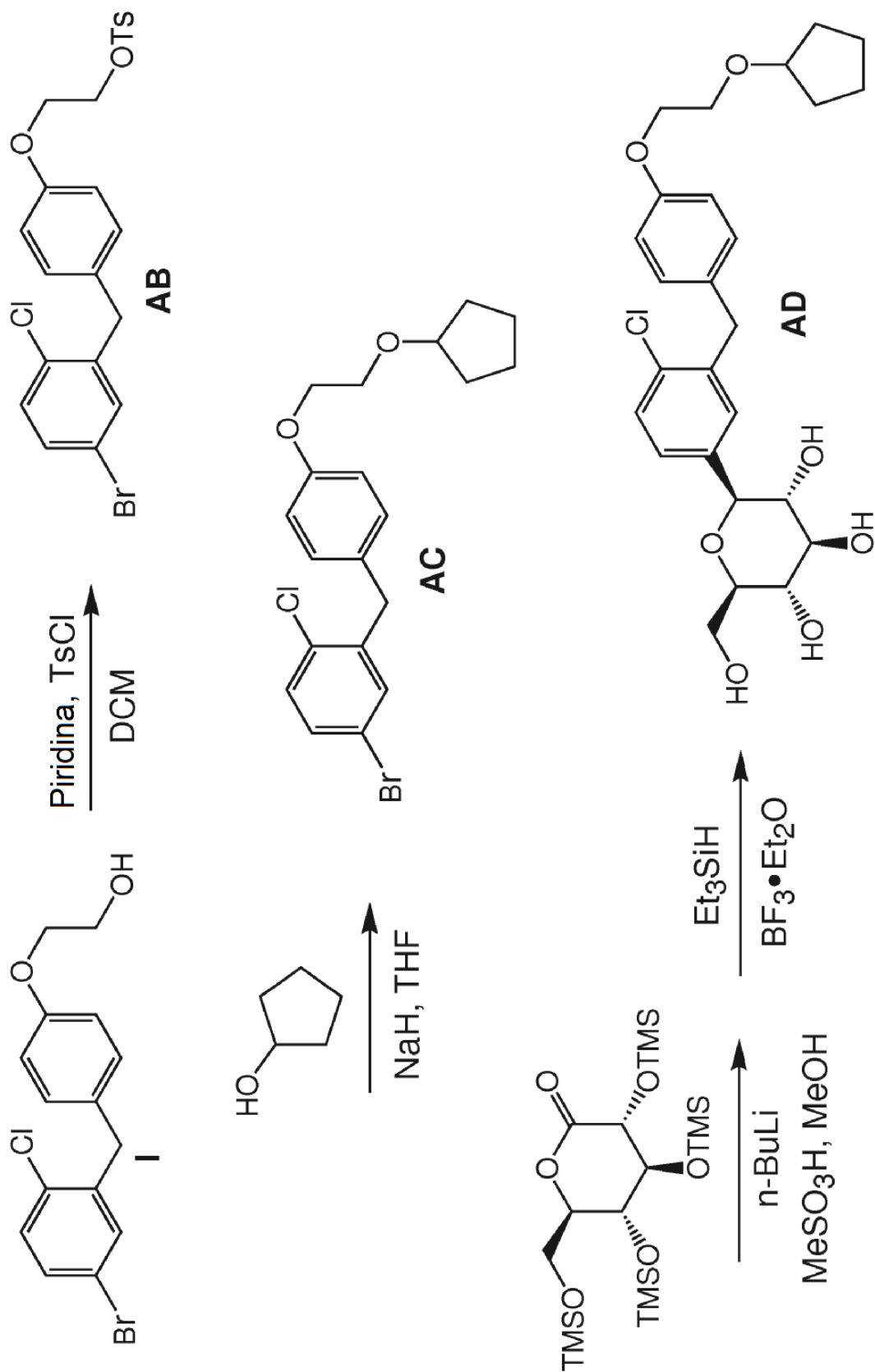


Fig. 10

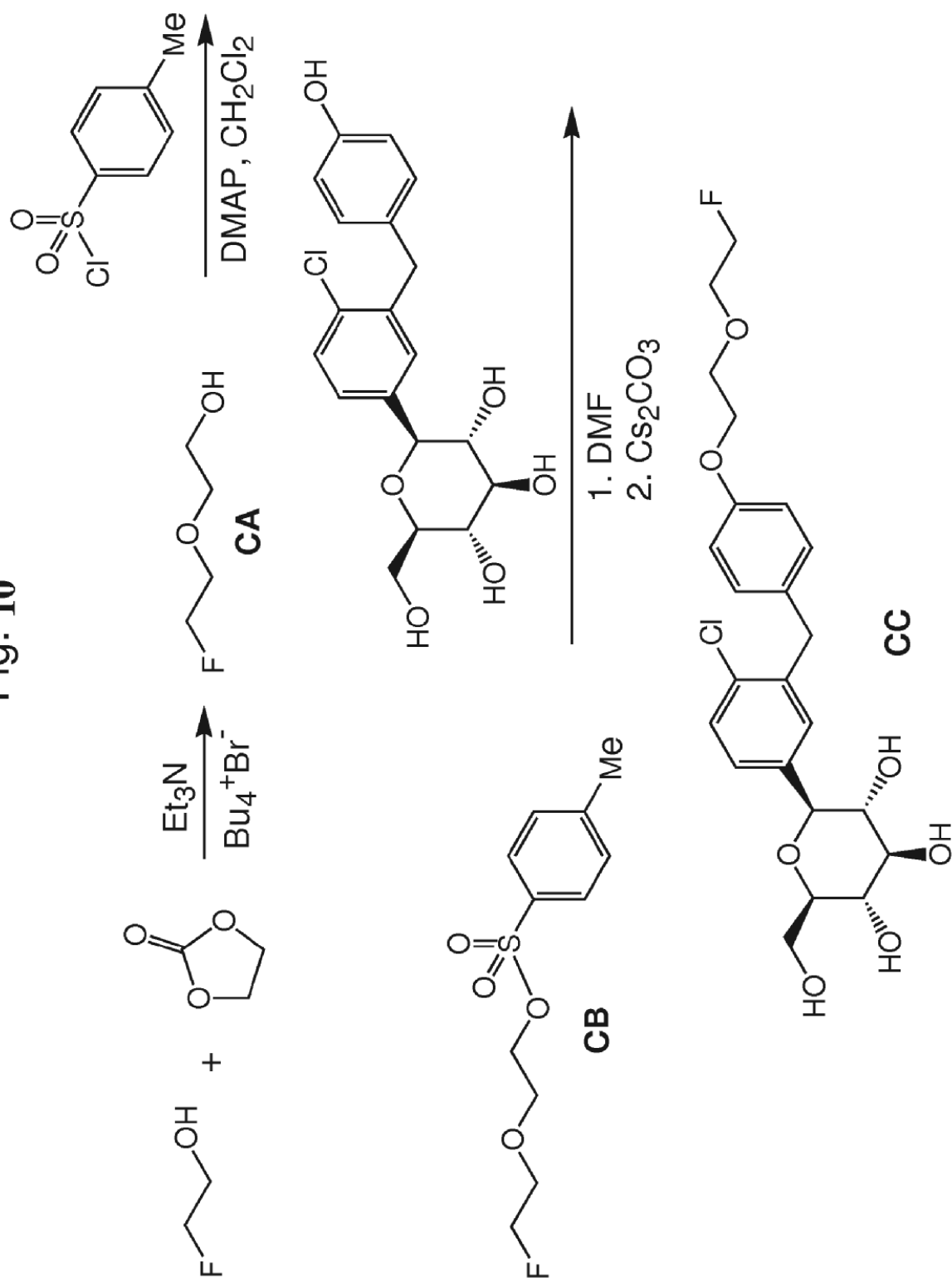


Fig. 11

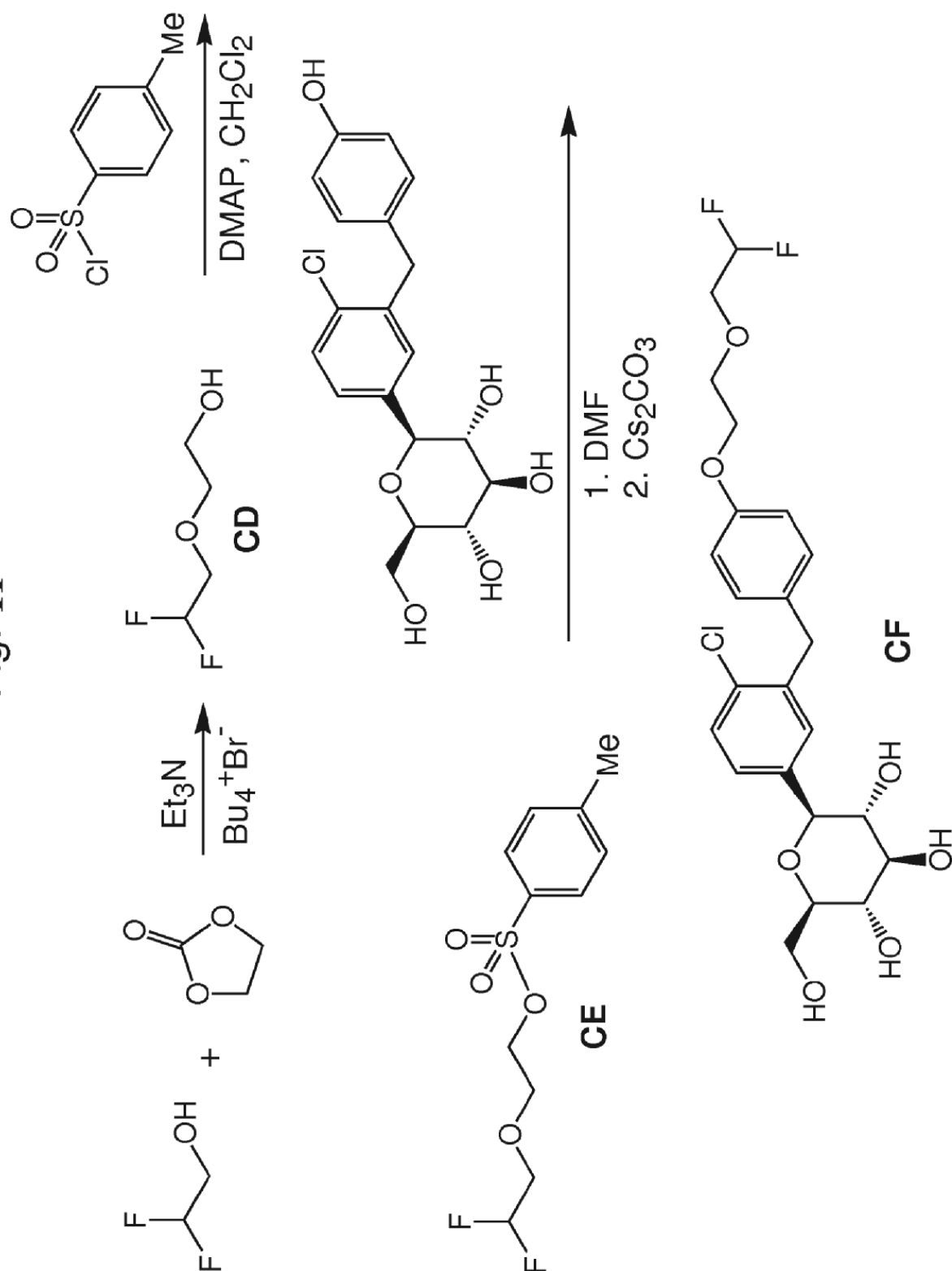


Fig. 12

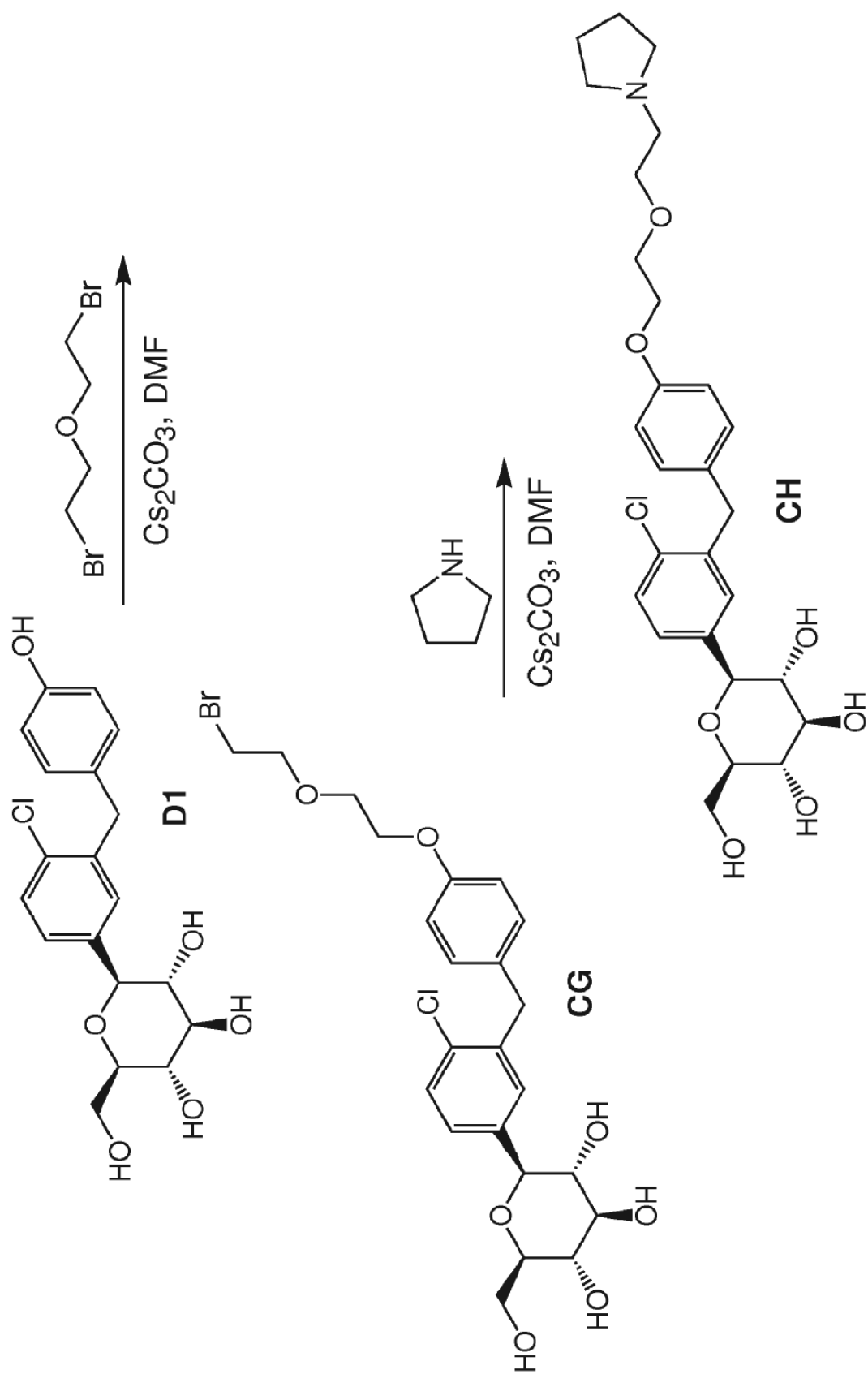


Fig. 14

