

Q.F.



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-59593

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

INDOL-O-GLUCOSIDOS SUSTITUIDOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/70

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

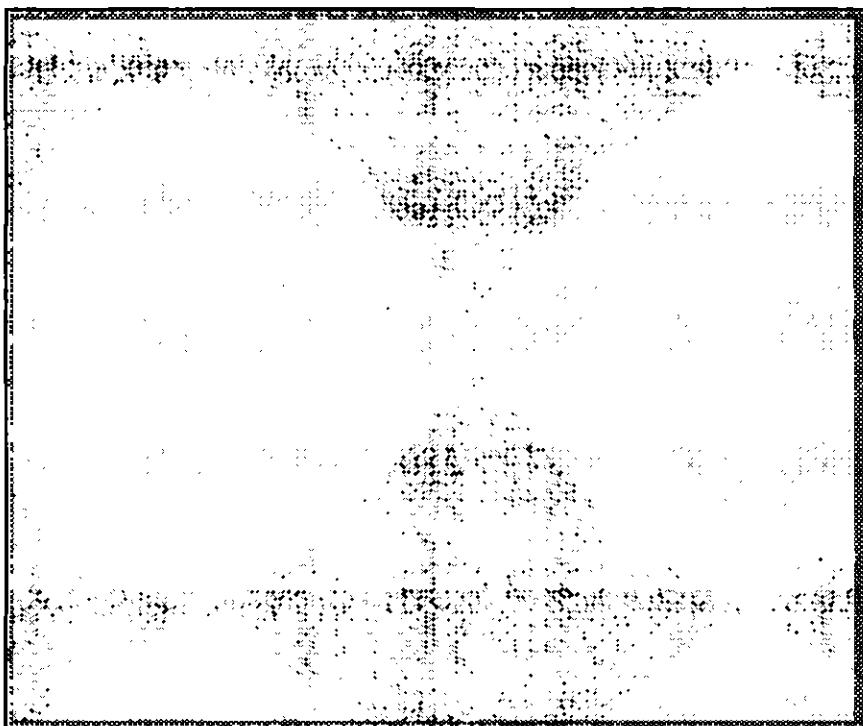
JUNIO 20-2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1	SOLICITUD DE:		
☒	Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad.
2	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Tumhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgica Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica. Lugar de Constitución: Belgica Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.779.452 T.P. 68228
4	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o Domicilio: Folio 3		
5 Título (54) INDOL-O-GLUCOSIDOS SUSTITUIDOS			
6 Clasificación Internacional (51) A61K 31/70			
7	Pri ridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☐	NO ☒		
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ otros ☐ Cual _____			
9 Comprobante de pago No. 06 - 41.515 Fecha 02 de junio de 2006			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452

T.P. 68.228

As. 2971/P.

2991

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-059593- 00000-0000
Fec: 2006-06-20 14:34:49 Dep. 2020 NIECREACIONE
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
AN 111 PRESENTACION

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 41,515
FECHA : JUNIO 2 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48488099	01/06/2006	4,905,500.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRÁMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

1.) **BEAVERS, Mary, Pat**
(2581 Aquetong Road, New Hope, Pennnsylvania 18938, Estados Unidos de América);

2.) **PATEL, Mona**
(201 Tomahawk Ct, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América);

3.) **RYBCZYNSKI, Philip**
(29 Tuscarora Trail, Branchburg, New Jersey 08876, Estados Unidos de América);

4.) **URBANSKI, Maud**
(14 McPherson Dr, Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América);

5.) **ZHANG, Xiaoyan**
(7 Livingston Dr, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América).

f

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **INDOL-O-GLUCOSIDOS SUSTITUIDOS**".

Clase: A61K 31/70


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Extracto de p. folio 5

6
5

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen indol-O-glucósidos sustituidos, composiciones que los contienen, y métodos de uso de los mismos, por ejemplo, para el
5 tratamiento de la diabetes y el Síndrome X.

10

15

20

DH
PRD2153

INDOL-O-GLUCOSIDOS SUSTITUIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se relaciona con indol-O-glucósidos sustituidos, con composiciones que los contienen y con métodos para utilizarlos, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de la diabetes y el Síndrome X.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

La diabetes es un trastorno crónico que afecta el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas en los animales.

La diabetes mellitus del tipo I, que comprende aproximadamente 10% de todos los casos de diabetes, se refirió previamente como la diabetes mellitus dependiente de la insulina ("IDDM") o diabetes de inicio juvenil. Esta enfermedad está caracterizada por una pérdida progresiva de la función secretora de la insulina por las células beta del páncreas. Esta característica también es compartida por la diabetes no idiopática, o "secundaria", que tiene sus orígenes en la enfermedad pancreática. La diabetes mellitus del tipo I
15 está asociada con los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de la glucosa en plasma elevada de manera persistente o hiperglucemia; poliuria; polidipsia y/o hiperfagia; complicaciones microvasculares crónicas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales
20

A
7

como hiperlipidemia e hipertensión, que pueden conducir a ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de miembros e infarto al miocardio.

La diabetes mellitus del tipo II (diabetes mellitus no dependiente de la insulina o NIDDM), es un trastorno metabólico que involucra la desregulación del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad disminuida a la insulina. La diabetes mellitus del tipo II usualmente se desarrolla en la adultez, y está asociada con la incapacidad del cuerpo para utilizar o producir suficiente insulina. Además de la resistencia a la insulina observada en los tejidos objetivo, los pacientes que sufren de la diabetes mellitus del tipo II tienen una deficiencia relativa de insulina, esto es, los pacientes tienen niveles de insulina menores que los predichos para una concentración de glucosa en plasma dada. La diabetes mellitus del tipo II está caracterizada por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma elevada de manera persistente o hiperglucemia; poliuria; polidipsia y/o hiperfagia; complicaciones microvasculares crónicas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares, tales como hiperlipidemia e hipertensión que pueden conducir a ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de miembros e infarto al miocardio.

El Síndrome X, también denominado Síndrome de Resistencia a la Insulina (IRS), Síndrome Metabólico o Síndrome Metabólico X, se reconoce en un 2% de las cateterizaciones coronarias de diagnóstico. Con frecuencia discapacitante, presenta síntomas o factores de riesgo para el desarrollo de la

diabetes mellitus del tipo II y enfermedad cardiovascular, incluyendo la tolerancia disminuida a la glucosa (IGT), glucosa en ayunas disminuida (IFG), hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (por ejemplo, triglicéridos altos, bajo HDL), hipertensión y obesidad.

5 La terapia para los pacientes con IDDM se ha enfocado de manera consistente a la administración de insulina exógena, la cual puede derivarse de varias fuentes (por ejemplo, insulina humana, bovina, porcina). El uso de material de especies heterólogas da lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina, que tienen efectos que limitan la actividad y resultan
10 en requisitos progresivos de dosis mayores con el fin de alcanzar los efectos hipoglucémicos deseados.

El tratamiento típico de la diabetes mellitus del tipo II se enfoca en mantener el nivel de la glucosa en sangre tan cerca como sea posible al normal con la modificación del estilo de vida con relación a la dieta y al
15 ejercicio, y cuando es necesario, el tratamiento con agentes antidiabéticos, insulina o una combinación de los mismos. La NIDDM que no puede controlarse mediante el manejo dietético, se trata con agentes antidiabéticos orales.

Aunque la resistencia a la insulina no siempre se trata en todos
20 los pacientes con Síndrome X, aquéllos que exhiben un estado prediabético (por ejemplo, IGT, IFG), en donde los niveles de glucosa en ayuno pueden ser más altos que los normales, pero no en el criterio de diagnóstico de diabetes, se tratan en algunos países (por ejemplo, Alemania), con metformina para

evitar la diabetes. Los agentes antidiabéticos pueden combinarse con agentes farmacológicos para el tratamiento de las comorbilidades concomitantes (por ejemplo, antihipertensores para la hipertensión, agentes hipolipidémicos para la lipidemia).

5 Las terapias de primera línea incluyen típicamente metformina y sulfonilureas, así como tiazolidindionas. La monoterapia con metformina es una elección de primera línea, particularmente para tratar a pacientes diabéticos del tipo II que también son obesos y/o dislipidémicos. La falta de una respuesta apropiada a la metformina con frecuencia se sigue por el
10 tratamiento con metformina en combinación con sulfonilureas, tiazolidindionas, o insulina. La monoterapia con sulfonilurea (incluyendo todas las generaciones de fármacos), también es una opción de tratamiento de primera línea común. Otra elección de una terapia de primera línea pueden ser las tiazolidindionas. Los inhibidores de la alfa glucosidasa también son útiles
15 como terapias de primera y segunda línea. A los pacientes que no responden de manera apropiada a la monoterapia antidiabética oral, se les dan combinaciones de los agentes mencionados anteriormente. Cuando el control glucémico no puede mantenerse con antidiabéticos orales solos, la terapia con insulina se utiliza como monoterapia o en combinación con agentes
20 antidiabéticos orales.

Un desarrollo reciente para tratar la hiperglucemia se enfoca en la excreción de la glucosa excesiva directamente en la orina. Los inhibidores específicos de SGLT, han mostrado incrementar la excreción de la glucosa en

la orina y disminuir los niveles de la glucosa en sangre en modelos con roedores de la IDDM y la NIDDM.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

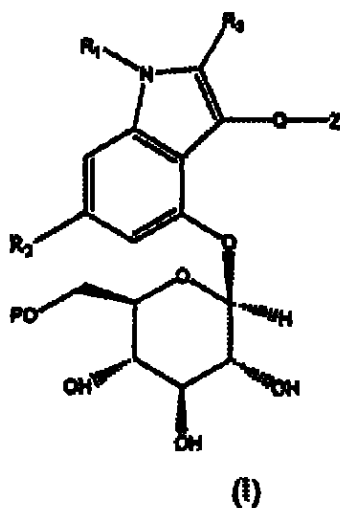
5

Un aspecto de la invención está dirigido a métodos y composiciones para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el Síndrome X, o síntomas o complicaciones asociados. Más específicamente, esta invención está dirigida a un método novedoso de tratamiento de la diabetes o el

10 Síndrome X, o síntomas o complicaciones asociados con los mismos, en un sujeto afectado con tal condición, el método comprende administrar uno o más inhibidores de la reabsorción de la glucosa y administrar uno o más agentes antidiabéticos para el tratamiento de la diabetes o el Síndrome X, o síntomas o complicaciones asociados con los mismos.

15 Otro aspecto de la invención tiene como característica los compuestos de Fórmula (I):

20



en donde

R_1 es H, alquilo de C_{1-4} , o $R_4R_5N-(CO)-$; cada uno de R_4 y R_5 es, de manera independiente, alquilo de C_{1-5} ;

R_2 es H, F, Cl o alquilo de C_{1-4} ;

5 R_3 es H o alquilo de C_{1-4} , con la condición de que cuando R_3 es alquilo de C_{1-4} , entonces R_2 es H;

Q es $-C=O-$, o $-(CH_2)_n-$, en donde $n = 0, 1$ ó 2 ;

$P = H$, acilo de C_{1-7} , o (alcoxi de C_{1-6})carbonilo;

Z está sustituida o no sustituida, y se selecciona de cicloalquilo
10 de C_{3-7} , fenilo, un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, un biarilo, y un biciclilo fusionado o un heterobiciclilo fusionado de 9 ó 10 miembros, en donde el heterobiciclilo fusionado tiene entre 1 y 4 heteroátomos (y de manera preferida, entre 1 y 2 heteroátomos), seleccionados de manera independiente
15 de N, O y S; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un aspecto de la invención tiene como característica una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la reabsorción de la glucosa (solo o en combinación con uno o más agentes antidiabéticos adicionales), y un portador farmacéuticamente aceptable. La invención
20 también proporciona un procedimiento para formular una composición farmacéutica, que comprende formular juntos, un inhibidor de la reabsorción de la glucosa, (opcionalmente al menos un agente antidiabético), y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una modalidad de la invención es un método para tratar la diabetes o el Síndrome X, o síntomas o complicaciones asociados con los mismos en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un inhibidor de la reabsorción de la glucosa y administrar
5 al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un agente antidiabético, la administración combinada proporciona el efecto terapéutico deseado.

Otra modalidad de la invención es un método para inhibir el inicio de la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados con los mismos en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una
10 dosis efectiva conjunta de un inhibidor de la reabsorción de la glucosa y administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de uno o más agentes antidiabéticos, la administración combinada proporciona el efecto profiláctico deseado.

En los métodos descritos, la diabetes o el Síndrome X, o los
15 síntomas o complicaciones asociados con los mismos, se seleccionan de IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas.

20 También incluido en la invención, está el uso de uno o más inhibidores de la reabsorción de la glucosa en combinación con uno o más agentes antidiabéticos para la preparación de un medicamento para tratar una condición seleccionada de IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía,

neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Todos los diabéticos, sin importar sus antecedentes genéticos y ambientales, tienen en común una falta aparente de insulina una función inadecuada de la insulina. Debido a que la transferencia de glucosa de la

10 sangre hacia el músculo y el tejido graso es dependiente de la insulina, los diabéticos carecen de la capacidad para utilizar la glucosa de manera adecuada, lo cual conduce a una acumulación indeseada de glucosa en la sangre (hiperglucemia). La hiperglucemia crónica conduce a una disminución en la secreción de la insulina y contribuye a una resistencia incrementada a la

15 insulina, y como resultado, la concentración de glucosa en sangre se incrementa de manera que la diabetes se autoexacerba (Diabetologia, 1985, "Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired isle cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes", Vol. 28, p. 119); Diabetes Care, 1990, Vol. 13, No. 6, "Glucose Toxicity", pp.

20 610-630). Por lo tanto, al tratar la hiperglucemia, el ciclo autoexacerbante mencionado anteriormente se interrumpe, de manera que se hace posible la profilaxis o el tratamiento de la diabetes.

La Patente de E.U.A. No. 6,153,632 de R. Rieveley, describe un método y composición indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus (Tipo I, Tolerancia Disminuida a la Glucosa ["IGT"] y Tipo II), que incorpora una cantidad terapéutica de uno o más sensibilizantes de la insulina, junto con
5 uno o más de una insulina ingerida oralmente, una insulina inyectada, una sulfonilurea, una biguanida o un inhibidor de la alfa-glucosidasa para el tratamiento de la diabetes mellitus.

De acuerdo con un aspecto, la invención tiene como característica la combinación de un modulador del PPAR, de manera
10 preferida, un agonista del PPAR δ , y un inhibidor de SGLT, de manera preferida, un inhibidor de SGLT 2 o un inhibidor selectivo de SGLT 2.

A. Términos

Algunos términos se definen a continuación y su uso a través de
15 esta descripción.

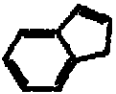
A menos que se indique de otra manera, "alquilo" y "alcoxi", como se utilizan en la presente, utilizados solos o como parte de un grupo sustituyente, incluyen un alquilo de cadena lineal, cíclica y ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o cualquier número dentro de este
20 intervalo. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, 2-butenilo, 2-butinilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2- metilpentilo. Los radicales alcoxi son éteres con oxígeno formados de los

grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos previamente. El grupo alquilo y alcoxi puede estar sustituido de manera independiente con uno a cinco, de manera preferida uno a tres grupos seleccionados de halógeno (F, Cl, Br, I), oxo, OH, amino, carboxilo y alcoxi. El grupo alquilo y alcoxi también puede estar enlazado de manera independiente a uno o más radicales PEG (polietilen glicol).

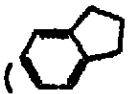
El término "acilo" como se utiliza en la presente, utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, significa un radical orgánico que tiene un grupo carbonilo enlazada a un grupo hidrocarbilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono (de cadena ramificada o lineal o cíclica) derivado de un ácido orgánico mediante la eliminación del grupo hidroxilo. Por ejemplo, acilo de C₄ puede incluir (CO)CH₂CH₂CH₂CH₃ y (CO)(CH₂(CH)(CH₃)₂); de manera similar, acilo de C₆ incluye tanto (CO)(C₆H₁₃) como (CO)(C₆H₅). El término "Ac" como se utiliza en la presente, utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo.

"Ariilo" es un radical aromático carbocíclico que incluye, de manera no exclusiva, fenilo, 1- o 2-naftilo y lo similar. El radical aromático carbocíclico puede estar sustituido por un reemplazo independiente de 1 a 3 de los átomos de hidrógeno en el mismo con halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, ciano, alquilo de C₁-C₈ sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquil-amino, di(alquil de C₁-C₈)amino, formilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxi, alcanoiloxi, fenilo, carbamoilo, carboxamida, dialquilcarbamoiloxi inferior, un grupo

fenoxicarboniloxi, alquilendioxi inferior, benzoiloxi, alquil-CO-O-, alquil-O-CO-, -CONH₂, alquil-O-CO-O-, o alquil-CO-NH-. Los radicales arilo ilustrativos

incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, indeno (), indano

5

(), fluorofenilo, difluorofenilo, bencilo, benzoiloxifenilo, carboetoxifenilo, acetilfenilo, etoxifenilo, fenoxifenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, trifluorometilfenilo, metoxietilfenilo, acetamidofenilo, tolilo, xililo, dimetilcarbamilfenilo y lo similar. "Ph" o "PH" denotan fenilo.

10

El término "heteroarilo" como se utiliza en la presente representa un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico de cinco o seis miembros, estable, que consiste de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, que resulte en la creación de una estructura

15

estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, de manera no exclusiva benzofuranilo, benzotiofenilo, piridinilo, piracinilo, piridacinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, indolilo, benzotiazolilo,

20

benzotiadiazolilo, benzotriazolilo o quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridinilo, tiofenilo, furanilo y quinolinilo. Cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo puede tener uno a tres sustituyentes que se seleccionan, de manera independiente de halógeno, OH,

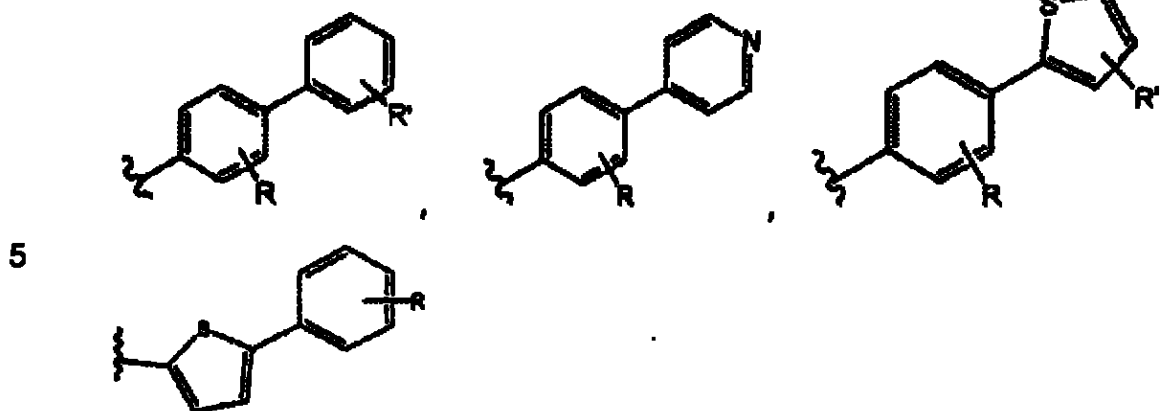
CN, mercapto, nitro, amino, ciano, alquilo de C₁-C₈ sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquil-amino, di(alquil de C₁-C₈)amino, formilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxi, alcanoiloxi, fenilo, carbamoilo, carboxamida, 5 dialquylcarbamoiloxi inferior, un grupo fenoxycarboniloxi, alquylendioxi inferior, benzoiloxi, alquil-CO-O-, alquil-O-CO-, -CONH₂, alquil-O-CO-O o alquil-CO-NH-.

Los términos "heterociclo," "heterocíclico" y "heterociclilo" se refieren a un grupo cíclico, aromático o no aromático, total o parcialmente 10 saturado, sustituido opcionalmente, que es, por ejemplo, un sistema anular monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico (heterobiciclilo) de 7 a 11 miembros (o de 9-10 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 15 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en donde las heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden también estar oxidados opcionalmente. Los átomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

20 Los grupos monocíclicos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo; oxetanilo; pirazolinilo; imidazolinilo; imidazolidinilo; oxazolilo; oxazolidinilo; isoxazolinilo; tiazolidinilo; isotiazolidinilo; tetrahydrofurilo; piperidinilo; piperacinilo; 2-oxopiperacinilo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopirrolidinilo; 4-

piperidonilo; tetrahidropiranilo; tetrahidrotiopiranilo; tetrahidrotiopiranil sulfona;
 morfolinilo; tiomorfolinilo; sulfóxido de tiomorfolinilo; tiomorfolinil sulfona; 1,3-
 dioxolano; dioxanilo; tietanilo; tiiranilo y lo similar. Los grupos bicíclicos
 heterocíclicos (o heterobicíclicos) incluyen quinuclidinilo;
 5 tetrahidroisoquinolinilo; dihidroisoindolilo; dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-
 dihidro-4-oxo-quinazolinilo); dihidrobenzofurilo; dihidrobenzotienilo;
 dihidrobenzotiopiranilo; dihidrobenzotiopiranil sulfona; dihidrobenzopiranilo;
 indolinilo; isocromanilo; bencimidazolilo; benzotiazolilo; isoindolinilo; piperonilo;
 tetrahydroquinolinilo y lo similar. Cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el
 10 heterocíclico puede estar sustituido de manera independiente con uno a cinco,
 de manera preferida uno a tres grupos seleccionados de halógeno, OH, CN,
 mercapto, nitro, amino, ciano, alquilo de C₁-C₈ sustituido opcionalmente, alcoxi
 sustituido opcionalmente, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquil-amino,
 di(alquil de C₁-C₈)amino, formilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxi,
 15 alcanilo, fenilo, carbamoilo, carboxamida, dialquylcarbamoilo inferior, un
 grupo fenoxycarbonilo, alquylendioxi inferior, benzoilo, alquil-CO-O-, alquil-
 O-CO-, -CONH₂, alquil-O-CO-O o alquil-CO-NH-.

El término "biarilo" incluye un heteroarilo enlazado a un fenilo, un
 fenilo enlazado a un heteroarilo (tal como furano, piridina o tiofeno), y un fenilo
 20 enlazado a un fenilo. Los ejemplos de fenilo-fenilo, heteroarilo-fenilo,
 heteroarilo-fenilo y fenilo-heteroarilo, respectivamente, incluyen:



El término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto, que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término "administración combinada" incluye la coadministración, en donde: 1) los dos o más agentes se administran a un sujeto a tiempos sustancialmente similares; y 2) los dos o más agentes se administran a un sujeto a diferentes tiempos, a intervalos independientes que pueden o no superponerse o coincidir.

El término "sujeto" como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, de manera preferida un mamífero, de manera más preferida un humano, que es el objeto del tratamiento, observación o experimento.

El término "modulador del RXR" como se utiliza en la presente, se refiere a agonistas, agonistas parciales o antagonistas del receptor X del

Retinoide. De manera preferida, el modulador incrementa la sensibilidad a la insulina. De acuerdo con un aspecto, el modulador es un agonista del RXR.

La diabetes, el Síndrome X y los síntomas o complicaciones asociados incluyen condiciones tales como IDDM, NIDDM, IGT, IFG, 5 obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas. Los ejemplos de un estado prediabético incluyen IGT e IFG.

Se conocen métodos en la técnica para determinar las dosis 10 efectivas para propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármacos descritas, ya sea formuladas o no en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad efectiva conjunta" como se utiliza en la presente, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en 15 combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que es buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno siendo tratado. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibir el inicio o la progresión de un trastorno), el término "cantidad efectiva 20 conjunta" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que inhiba en un sujeto el inicio o la progresión de un trastorno, que se busca por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, el retraso de trastorno el cual es mediado

por la modulación de la actividad de reabsorción de la glucosa u otra actividad antidiabética (tal como la actividad del RXR) o ambos. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos, en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco es administrado en una cantidad terapéutica o
5 profilácticamente independiente; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo o los fármacos relacionados, de acuerdo con la invención; o (c) ambos fármacos se administran en una cantidad que es
10 subterapéutica o subprofiláctica si se administran solos, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos.

El término "grupos protectores" se refiere a aquellas porciones conocidas en la técnica que se utilizan para enmascarar los grupos funcionales; los grupos protectores pueden eliminarse durante las
15 transformaciones sintéticas posteriores o mediante condiciones metabólicas u otras condiciones de administración in vivo. Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse
20 por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores

pueden eliminarse en una etapa posterior utilizando métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo y diol se proporcionan a continuación.

La protección para el grupo hidroxilo incluye éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos sustituidos y éteres de sililo.

Eteres Metílicos Sustituidos

Los ejemplos de los éteres metílicos sustituidos incluyen metioximetilo, metiltiommetilo, t-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiranilo, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

20

Eteres Etílicos Sustituidos

Los ejemplos de éteres etílicos sustituidos incluyen 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-

benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo y éteres de polietilenglicol.

5 Eteres Bencílicos Sustituídos

Los ejemplos de éteres bencílicos sustituidos incluyen p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobenzhdrido, 5-
 10 dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoloxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-
 15 pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo y S,S-dióxido de bencisotiazolilo.

Eteres de Sililo

Los ejemplos de éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, 20 triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y t-butilmetoxifenilsililo.

Esteres

Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éster. Los ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, 5 trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, p-P-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato) y ésteres de polietilenglicol.

10

Carbonatos

Los ejemplos de carbonatos incluyen metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, 2-(trifenilfosfonio)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, p-nitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, tiocarbonato 15 de S-bencilo, 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo y carbonatos de polietilenglicol.

Escisión Asistida

Los ejemplos de escisión asistida incluyen 2-yodobenzoato, 4- 20 azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencensulfonato, 2-(metiltiometoxi)etil carbonato, 4-(metiltiometoxi)butirato y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

Esteres Misceláneos

Los ejemplos de ésteres misceláneos incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, 5 monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato(tigloato), o-(metoxycarbonil)benzoato, p-P-benzoato, α -naftoato, nitrato, alquil N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato, N-fenilcarbarnato, borato, dimetilfosfinotioilo y 2,4-dinitrofenilsulfenato.

Sulfonatos

10 Los ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metansulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato.

Protección para 1,2- y 1,3-dioles

Acetales y Cetales Cíclicos

15 Los ejemplos de acetales y cetales cíclicos incluyen metileno, etilideno, 1-t-butiletideno, 1-feniletideno, (4-metoxifenil)etilideno, 2,2,2-tricloroetilideno, acetónido (isopropilideno), ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno, bencilideno, p-metoxibencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 3,4-dimetoxibencilideno y 2-nitrobencilideno.

20

Ortoésteres Cíclicos

Los ejemplos de ortoésteres cíclicos incluyen metoximetileno, etoximetileno, dimetoximetileno, 1-metoxietilideno, 1-etoxietilideno, 1,2-

dimetoxietilideno, α -metoxibencilideno, derivado de 1-(N,N-dimetilamino)etilideno, derivado de α -(N,N-dimetilamino)bencilideno y 2-oxaciclopentilideno.

5 **Derivados de Sililo**

Los ejemplos de derivados de sililo incluyen el grupo di-*t*-butilsilileno y el derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

Inhibidores de la Reabsorción de la Glucosa

10 Un método para tratar la hiperglucemia es secretar la glucosa
excesiva directamente en la orina, de manera que la concentración de glucosa
en sangre se normaliza. Por ejemplo, los cotransportadores de sodio-glucosa
(SGLT), encontrados principalmente en la membrana coriónica del intestino y
el hígado, son una familia de proteínas involucradas activamente en el
15 proceso normal de la absorción de la glucosa. Entre ellos, el SGLT1 está
presente en las células epiteliales intestinales y renales (Lee et al., 1994),
mientras que el SGLT2 se encuentra en el epitelio del riñón (You et al., 1995,
MacKenzie et al., 1994). La absorción de la glucosa en el intestino es
mediada principalmente por el SGLT1, un transportador de baja capacidad,
20 alta afinidad con una relación de transporte de Na^+ :glucosa de 2:1. El SGLT2,
también conocido como SAAT1, transporta Na^+ y glucosa a una relación de
1:1 y funciona como un transportador de alta capacidad, baja afinidad. Estos
SGLT están caracterizados en el Cuadro 1:

26
27

CUADRO 1

	ISOFORMO	TEJIDO	Estequiometría	Sustrato Preferido	K_m[*] In vitro	T_mG^{**} In vitro	K_m[*] In vitro
	SGLT1	Intestino delgado	2:1	D-glucosa D-galactosa	0.1	nd	nd
		Riñón (S1, S3)	2:1	D-glucosa D-galactosa	0.39	7.9	0.3
5	SGLT2 (SAAT1)	Riñón (S3)	2:1	D-glucosa	1.64	83	6

*** (mM) para la D-glucosa**

**** velocidad de transporte máxima pmol/minuto/mm**

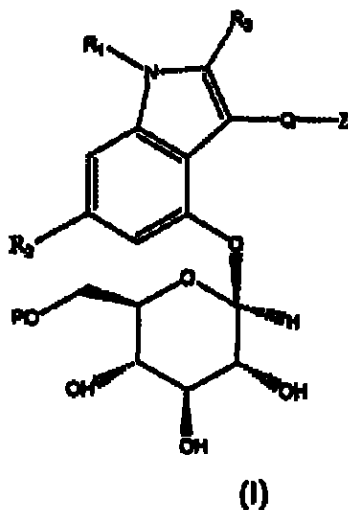
La reabsorción renal de la glucosa está mediada por el SGLT1 y
10 el SGLT2 (Silverman et al., 1992; Deetjen et al., 1995). La glucosa en plasma se filtra en los glomérulos y es reabsorbida trasepitelialmente en los túmulos proximales. El SGLT1 y el SGLT2 están localizados en las membranas apicales del plasma del epitelio y derivan su energía del gradiente de sodio hacia adentro creado por las bombas de ATPasa de Na⁺/K⁺ localizadas en la
15 membrana basolateral. Una vez reabsorbida, la glucosa citosólica elevada se transporta entonces al espacio intersticial por los transportadores facilitados de la glucosa (GLUT1 y GLUT2). Por lo tanto, la inhibición de los SGLT reduce la glucosa en plasma a través de la supresión de la reabsorción de la glucosa en el riñón. Una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de
20 un inhibidor del SGLT, tal como aquella suficiente para incrementar la excreción de glucosa en la orina, o para disminuir la glucosa en plasma, en un sujeto, por una cantidad deseada por día, puede determinarse fácilmente utilizando los métodos establecidos en la técnica. Recientemente, se ha

encontrado que la floricina, un glucósido natural presente en las cortezas y tallos de las Rosáceas (por ejemplo, manzana, pera, etc.), inhibe los cotransportadores de Na^+ -glucosa localizados en las membranas coriónicas del intestino y el riñón. Al inhibir la actividad del cotransportador de Na^+ -glucosa, la floricina inhibe la reabsorción tubular renal de la glucosa y fomenta la excreción de la glucosa, de manera que el nivel de glucosa en el plasma es controlado a un nivel normal durante un largo tiempo vía la administración subcutánea diaria (Journal of Clinical Investigation, 1987, Vol. 79, p. 1510).

Otros inhibidores del SGLT incluyen alquil y fenil-glucósidos, 1-5-isoquinolinsulfonil)-2-metilpiperacin-HCl (indirectamente vía la proteína cinasa C), p-cloromercuribenzoato (PCMB), N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCCD), iones de cobre y cadmio y lantánidos trivalentes.

B. Compuestos

La invención tiene como característica los compuestos de Fórmula (I):



en donde

R_1 es H, alquilo de C_{1-4} , o $R_4R_5N-(CO)-$; cada uno de R_4 y R_5 es, de manera independiente, alquilo de C_{1-5} ;

R_2 es H, F, Cl o alquilo de C_{1-4} ;

5 R_3 es H o alquilo de C_{1-4} , con la condición de que en donde R_3 es alquilo de C_{1-4} , entonces R_2 es H;

Q es $-C=O-$, o $-(CH_2)^n-$ en donde $n = 0, 1$ ó 2 ;

$P = H$, acilo de C_{1-7} , o (alcoxi de C_{1-6})carbonilo; y

Z está sustituida o no sustituida, y se selecciona de cicloalquilo
10 de C_{3-7} , fenilo, un heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, un biciclilo fusionado de 9 ó 10 miembros (tal como naftilo), o un heterobiciclilo fusionado, en donde el heterobiciclilo fusionado tiene entre 1 y 4 heteroátomos (y de manera preferida entre 1 y 2 heteroátomos) seleccionados de manera
15 independiente de N, O y S.

Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I) incluyen aquéllos en donde: (a) R_1 es H; (b) R_2 es H, metilo o etilo; (c) Q es $-(CH_2)_n-$ y n es 1 ó 2; (d) Z está no sustituida o está sustituida de manera independiente con entre 1 y 3
20 sustituyentes seleccionados de manera independiente de alcoxi de C_{1-4} , fenoxi, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , halo, hidroxilo, ciano, amino, alquiltio de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilsulfinilo de C_{1-4} , aminoalquilo de C_{1-4} , mono y di-(alquil de C_{1-4})amino, fenilo, alquilaminosulfonil de C_{1-4} (SO_2NHR), amino-(alquilsulfonil de C_{1-4})($NHSO_2R$), dialquilaminosulfinil de C_{1-4}

(SONHRR), alquilamido de C_{1-4} (NHCOR), alquilcarbamido de C_{1-4} (CONHR), heterociclilo de 5-6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, S y O; y en donde los sustituyentes en Z pueden sustituirse además, de manera independiente con

5 entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , halo, hidroxilo, ciano, amino, mono o di-(alquil de C_{1-4})amino y alquiltio de C_{1-4} ; (e) Z es fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-disustituido, benzhidrilo, tiofeno sustituido o no sustituido, biarilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, piridilo 4-sustituido, benzo[b]tienilo, cromanilo,

10 benzotiofenilo, indanilo o naftilo; (f) Z está no sustituida o sustituida con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de metoxi, etoxi, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, butilo e isopropilo; (g) Z es bifenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 4-(2-tienil)fenilo, 2-(5-fenil)tiofenilo, 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, (4-etil)fenilo, (4-propil)fenilo, (4-metoxi)fenilo, dihidrobenzofuran-5-ilo o

15 dihidrobenzofuran-6-ilo; (h) R_1 es H; y R_2 es H, metilo, etilo, propilo o isopropilo; (h) Q es $-(CH_2)_n$; n es 1 ó 2; y R_2 es H, metilo o etilo; (i); P es H, acilo de C_{1-3} o (alcoxi de C_{1-3})carbonilo; (j) R_1 es H; R_2 es H, metilo o etilo; Q es $-(CH_2)_n$ y n es 1 ó 2; y Z es fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-disustituido, benzhidrilo, tiofeno sustituido o no sustituido, biarilo, benzofuranilo,

20 dihidrobenzofuranilo, piridilo 4-sustituido, benzo[b]tienilo, cromanilo, benzotiofenilo, indanilo o naftilo; (k) R_1 es H; R_2 es H, metilo o etilo; en donde Z es fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-disustituido, benzhidrilo, tiofeno sustituido o no sustituido, biarilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, piridilo 4-sustituido,

benzo[b]tienilo, cromanilo, benzotiofenilo, indanilo o naftilo; y Z está no sustituida o sustituida con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de metoxi, etoxi, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, butilo e isopropilo; (I) y combinaciones de lo anterior.

- 5 Los ejemplos preferidos incluyen: 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1-metil-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-{3-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-{3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-
- 10 metoxicarbonil-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-hexanoil-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Metil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-(3-Bifenil-4-ilmetil-1H-indol-4-iloxi)-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Metilsulfanil-
- 15 bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-6-metil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Tiofen-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; y 2-[3-(4-Piridin-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido.

Los ejemplos adicionales de los compuestos preferidos incluyen:

- 20 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi}-6-O-acetil-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-1H-indol-4-

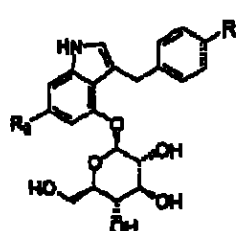
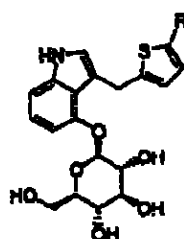
iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(2-Naftalen-2-il-etil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-
 glucopiranósido; 2-[3-[2-(4-Etoxi-fenil)-etil]-1H-indol-4-iloxi]-β-D-
 glucopiranósido; 2-[3-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-
 glucopiranósido; 2-[3-(3-Fluoro-4-metil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-
 5 glucopiranósido; 2-[3-(4-Propil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-
 [3-(4-Isopropil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(2-Fluoro-
 bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Metoxi-bencil)-
 1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-1H-indol-
 4-iloxi]-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Fenoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-
 10 glucopiranósido; 2-[3-(4-Cloro-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-
 [3-Naftalen-2-ilmetil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido y 2-[3-(4-Etil-bencil)-
 2-metil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido.

Los ejemplos adicionales de los compuestos de la invención
 incluyen: 2-[3-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[1-
 15 Dietilcarbamoil-3-(4-metoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-
 (4-Metoxi-bencil)-1-metil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-
 bencil)-1-isopropil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-Metil-2-tienil(-1H-
 indol-4-iloxi)-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-
 indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido y 2-[3-(4-Etilbenzoil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-
 20 glucopiranósido y 2-[3-(4-Metoxi-fenil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido.

Los ejemplos adicionales incluyen: 2-[3-(4-Ciclopropil-bencil)-1H-
 indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido, 2-[3-4-Pirazol-1-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-

- D-glucopiranósido, 2-[6-Cloro-3-(4-etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido,
glucopiranósido, 2-[3-(4-Etil-bencil)-6-fluoro-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido,
glucopiranósido, 2-[3-(5-Etil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido,
glucopiranósido, 2-[3-(5-Propil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido
5 glucopiranósido y 2-[3-(5-Fenil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido.

10

R₂ = H, R = ciclopropilo, #A#R₂ = H, R = pirazol, #B#R₂ = Cl, R = etilo, #C#R₂ = F, R = etilo, #D#

R = etilo, #E#

R = n-propilo, #F#

R = Fenilo, #G#

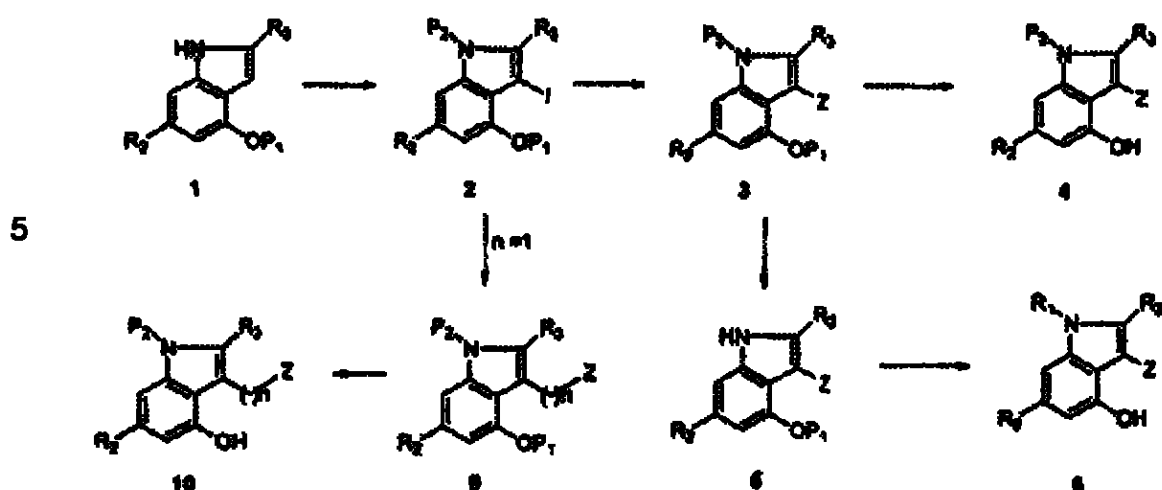
- Los compuestos más preferidos incluyen: 2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1-metil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(3-Fluoro-4-metil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Metilsulfanil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-6-metil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Metil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-metoxicarbonil-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-etoxicarbonil-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Propil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Tiofen-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-
- 15
- 20

Ciclopropil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Pirazol-1-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido, 2-[6-Cloro-3-(4-etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-6-fluoro-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(5-Etil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido y 2-[3-(5-Fenil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido.

Los compuestos más preferidos son 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi} β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-etoxycarbonil- β -D-glucopiranosido y 2-[3-(4-Tiofen-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido.

C. Métodos Sintéticos

Los compuestos de la invención pueden hacerse de acuerdo con los métodos tradicionales de síntesis orgánica, así como de acuerdo con los métodos de síntesis combinatorios o de matriz. Los siguientes tres esquemas de reacción y Ejemplos químicos 1-38 proporcionan una guía general.

ESQUEMA DE REACCION 1

Los compuestos de esta invención en donde R_3 es H y Z es un anillo aromático pueden prepararse como se expone en los Esquemas de Reacción 1 y 3. Los compuestos de fórmula 1 en donde R_2 es cualquier grupo diferente de hidrógeno, definidos en la Reivindicación 1 pueden prepararse a partir del 2-hidroxibenzaldehído 4-sustituido comercialmente disponible o fácilmente preparado [Acta Chem. Scand. 1999,53, 258; WO 2003043621] como se describe por Fresneda et. al. [Tetrahedron 2001,57, 2355-2363].

Los compuestos de fórmula 2 en donde P_1 es bencilo o metilo y P_2 es bencensulfonilo pueden prepararse mediante la yodación del 4-benciloxiindol o el 4-metoxiindol comercialmente disponibles o los compuestos de fórmula 1 en donde R_2 es cualquier grupo diferente de hidrógeno, definidos en la Reivindicación 1 utilizando cloroyoduro en la presencia de una base, tal como piridina, en diclorometano, seguido por la protección del nitrógeno del indol con un grupo bencensulfonilo.

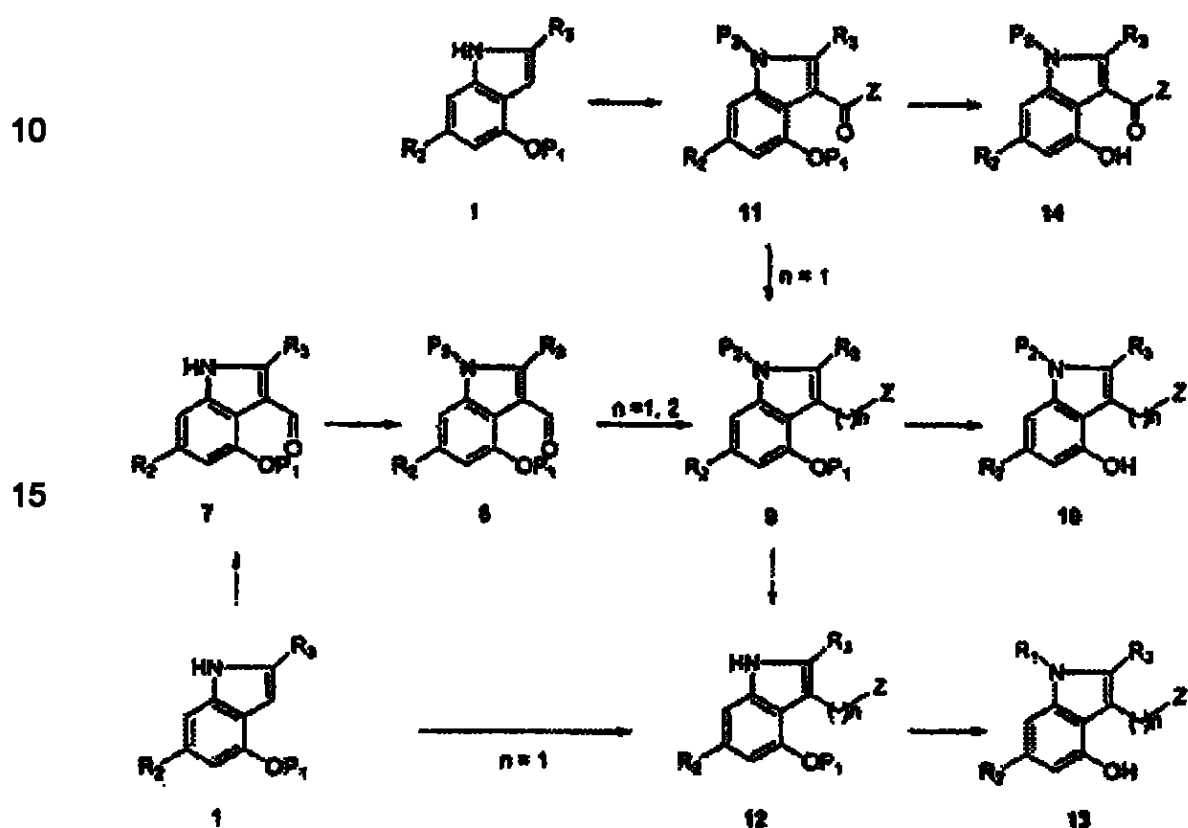
Los compuestos de fórmula 3 pueden obtenerse acoplando los compuestos de fórmula 2 con ácidos aril o heteroaril borónicos seleccionados bajo condiciones conocidas de reacción de acoplamiento de Suzuki [Miyaura, N.; Suzuki, A.; Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483]. Los compuestos de fórmula 5 3 en donde Z es biarilo pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos biarilborónicos comercialmente disponibles o a través de dos reacciones de acoplamientos consecutivas. La primera reacción de acoplamiento agrega el ácido 4-clorofenilborónico comercialmente disponible, seguido por la adición de un segundo ácido aril o heteroaril borónico bajo 10 condiciones de reacción de Suzuki.

El nitrógeno del indol de los compuestos de fórmula 3 puede desprotegerse con una base, tal como hidróxido de potasio, en etanol a reflujo para proporcionar los compuestos de fórmula 5. La sal de sodio de 5 se trata con un haluro de alquilo para proporcionar el producto N-alquilado (R_1) 15 seguido por la hidrogenación catalizada con paladio a 0.7030-2.1092 kg/cm² (10-30 psi) de presión de hidrógeno para proporcionar los compuestos de fórmula 6.

Un compuesto de fórmula 2 también puede tratarse con bromuro de etilmagnesio a 0°C en THF seco, seguido por la adición de aril 20 carboxaldehído para proporcionar un indolcarbinol. El indolcarbinol crudo puede reducirse con trietilsilano y cloruro estánnico en diclorometano a -78°C para proporcionar los compuestos de fórmula 9, en donde n es 1.

Los grupos protectores de fenol de los compuestos de fórmula 3 ó 9 pueden eliminarse con tribromuro de boro a -78°C en un solvente clorado cuando P_1 es metilo o bajo condiciones de hidrogenación catalítica a presiones de H_2 que varían de $0.7030\text{--}2.8122\text{ kg/cm}^2$ (10-40 psi) cuando P_1 es bencilo para obtener los compuestos de fórmula 4 ó 10.

ESQUEMA DE REACCION 2



Los compuestos de esta invención en donde n es 1 ó 2 pueden prepararse como se expone en los Esquemas de Reacción 2 y 3. Los compuestos de fórmula 1 en donde R_2 es hidrógeno y R_3 es cualquier grupo

diferente de hidrógeno, como se definió en la Reivindicación 1, pueden prepararse a partir del 3-amino-o-cresol o la 2-metil-3-fenilmetoxi anilina [Pitzele, et. al. EP 155635, 1985] como se describe por Dillard et, al. [J. Med. Chem. 1996,39, 5119-5136].

5 Los compuestos de fórmula 7 en donde P_1 es bencilo, pueden prepararse mediante la formilación de los compuestos de fórmula 1 con oxiclورو de fósforo bajo condiciones de reacción conocidas. El nitrógeno del indol de los compuestos sintetizados de fórmula 7 o el 4-benciloxi-1H-indol-3-carboxaldehído comercialmente disponible, pueden protegerse mediante el
10 tratamiento con bicarbonato de di-ter-butilo o con clورو de N,N-dietilcarbamilo para proporcionar los compuestos de fórmula 8. Estos indoles protegidos pueden tratarse con ilusos bajo condiciones estándar de reacción de Wittig para proporcionar una mezcla E/Z de compuestos. La reducción del alqueno proporciona los compuestos de fórmula 9, en donde n es 2.

15 Un compuesto de fórmula 8 también puede tratarse con un bromuro de aril magnesio en THF para proporcionar un indolcarbinol. El indolcarbinol crudo puede reducirse con trietilsilano y con clورو estánico en diclorometano a -78°C para proporcionar los compuestos de fórmula 9, en donde n es 1.

20 De manera alterna, los compuestos de fórmula 1 en donde R_2 y P_1 son metilo y R_3 es hidrógeno o el 4-metoxiindol comercialmente disponible, pueden tratarse con cloruros de benzoilo sustituidos, utilizando condiciones estándar de acilación de Friedel-Craft, seguido por la protección del nitrógeno

del indol con cloruro de bencensulfonilo para proporcionar los compuestos de fórmula 11. La reacción adicional con borohidruro de sodio en la presencia de ácido trifluoroacético en un solvente clorado puede proporcionar los compuestos de fórmula 9. Los compuestos de fórmula 11 en donde Z es 4-bromofenilo pueden acoplarse además con ácidos aril o heteroaril borónicos sustituidos bajo condiciones estándar de reacción de Suzuki, para proporcionar los análogos de biarilo.

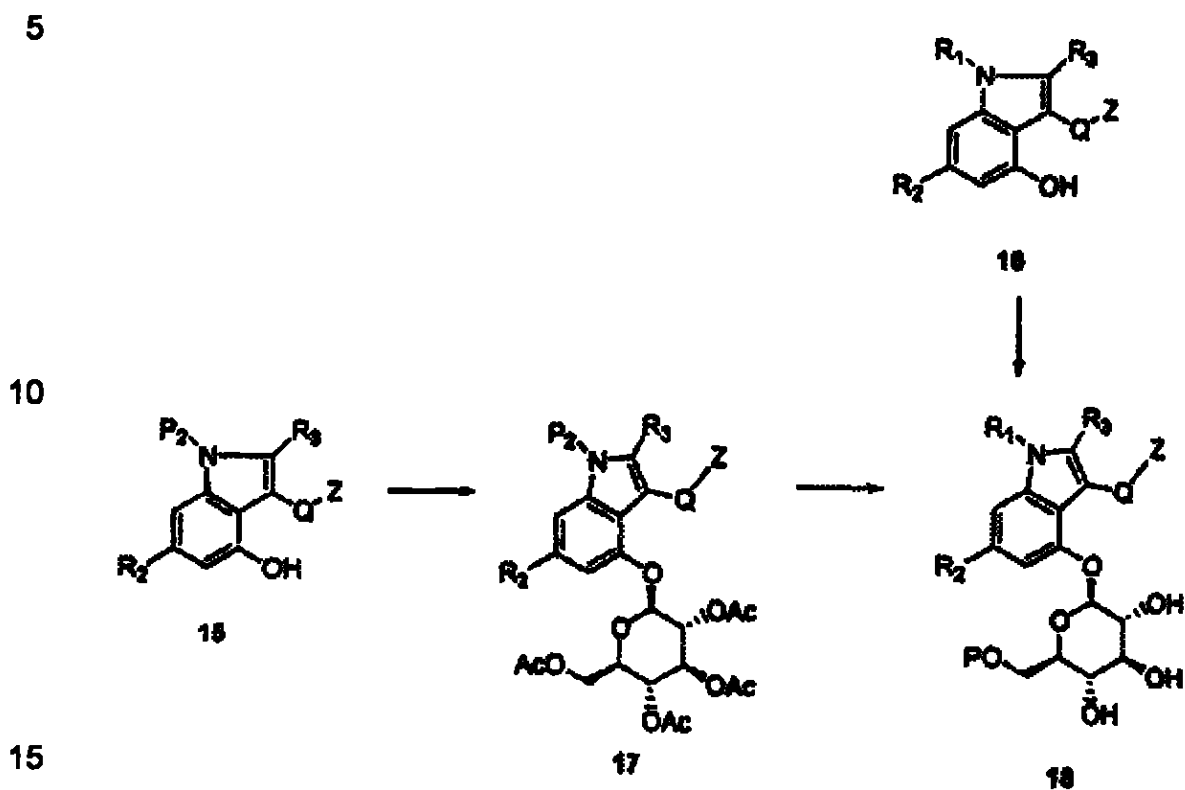
Los grupos protectores de fenil de los compuestos de fórmula 9 u 11 pueden eliminarse con tribromuro de boro a -78°C en un solvente clorado cuando P_1 es metilo o bajo condiciones de hidrogenación catalítica a presiones de H_2 que varían de $0.7030\text{--}2.8122\text{ kg/cm}^2$ (10–40 psi) cuando P_1 es bencilo para obtener los compuestos de fórmula 10 ó 14.

El nitrógeno del indol de los compuestos de fórmula 9 pueden desprotegerse mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético en un solvente clorado a 0°C para eliminar el grupo BOC o mediante el tratamiento con una base acuosa tal como hidróxido de sodio para eliminar el grupo N,N-dietilcarbamilo para proporcionar los compuestos de fórmula 12. La alquilación adicional del nitrógeno del indol, seguido por la desprotección del grupo fenil, como se describió previamente, proporciona los compuestos de fórmula 13.

De manera alterna, un compuesto de fórmula 12 en donde n es 1 y R_3 es cualquiera grupo diferente de hidrógeno, puede obtenerse directamente a partir de un compuesto de fórmula 1 y un aldehído aromático

en la presencia de trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano a 0°C
[Appleton, J. E., et. al., Tetrahedron Letter, 1993, 34, 1529].

ESQUEMA DE REACCION 3



Los compuestos de fórmula 17, en donde Q y Z se definen en la
Reivindicación I y R_1 es hidrógeno, pueden obtenerse a partir de los
compuestos de fórmula 15 (que son la fórmula 4 en donde Q está ausente, o
la fórmula 10 en donde Q es $(CH_2)_n$ y n es 1 ó 2, o la fórmula 14, en donde Q
es C=O), preparados en los Esquemas de Reacción 1 ó 2, mediante la
glucosidación del grupo fenol con bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-
glucopiranosilo en un solvente apropiado, tal como acetona, acetonitrilo o

DMF, bajo condiciones básicas, tales como carbonato de potasio o carbonato de litio. La desprotección del nitrógeno del indol y los grupos acetilo puede hacerse en un paso con una base tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en etanol a reflujo, para proporcionar los compuestos de fórmula 18, en donde P es H.

Los compuestos de fórmula 18, en donde Q y Z se definen en la Reivindicación I, P es H y R₁ es H o cualquier grupo diferente de hidrógeno, pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula 16 (que son la fórmula 6 en donde Q está ausente, o la fórmula 13 en donde Q es (CH₂)_n y n es 1 ó 2), preparados en los Esquemas de Reacción 1 y 2, mediante la glucosidación del grupo fenil como se describió anteriormente, seguido por desprotección en un solvente alcohólico tal como metanol, utilizando condiciones básicas suaves, tales como carbonato de potasio o metóxido de sodio, a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula 18, en donde P es H, pueden tratarse con un equivalente de cloroformiato de alquilo o con cloruro ácido de alquilo en colidina para acilar selectivamente el grupo 6-OH de la glucosa para proporcionar los compuestos de fórmula 18, en donde P es acilo o grupos alcóxicarbonilo.

20

D. Agentes antidiabéticos adicionales

Los agentes antidiabéticos que pueden utilizarse, de acuerdo con la invención, como un segundo o un tercer agente antidiabético en una

composición farmacéutica, formulación o un método de combinación de tratamiento (régimen) incluyen, de manera no exclusiva, aquellos en el Cuadro 2.

CUADRO 2

5 Terapias de combinación con Inhibidores de SALT

	Mecanismo o Clase	Fármaco/Compuesto
	Biguanida (clase)	Metformina
		Fortamet (metformina XT)
		metformina GR
		metformina XL
		NN-414
		combo fenofibrato/metformina
10	Secretagogo de la Insulina (mec), Sulfonilureas (clase)	glimeparida
		combo glibúrido/glibenclamida
		combo glibúrido/metformina
		glipizida
		combo glipizida/metformina
		gliclazida
		clorpropamida
		tolbutamida
		tolazamida
15	Secretagogo de la Insulina (mec), Meglitinidas (clase)	repaglinida
		nateglinida
		mitiglinida
	Inhibidores de la Alfa-glucosidasa (mec)	acarbosa
		miglitol
		voglibosa
		emiglitalto
20	Insulina y análogos de la Insulina (clase)	insulin lispro
		insulina glargina
		insulina detemir
		insulina glulisina
		insulina aspart

44
43

5		insulina humana (Humulin R)
		insulina humana (Novolin R
		insulina humana (Novolin BR)
		insulina, suspensión de zinc (Humulin L)
		insulina NHP (Humulin N)
		insulina, suspensión de zinc (Novolin L)
		insulina NHP (Novolin N)
		insulina, suspensión de zinc (Humulin U)
		insulina humana, regular y mezcla NHP (Humulin 50/50)
		insulina humana, regular y mezcla NHP (Humulin 70/30)
10		insulina humana, regular y mezcla NHP (Novolin 70/30)
	Insulina inhalada (clase)	Exubera
		Sistema de Manejo de la Diabetes con Insulina AERx
		Insulina inhalada AIR
	Insulina Oral (clase)	Oralin
15	PPARgamma (mec)	rosiglitazona
		combo rosiglitazona/metformina
		pioglitazona
		isaglitazona (netoglitazona, MCC-555)
		rosiglitazona/sulfonilurea
		ragaglitazar
		balaglitazona (NN-2344)
		R-483
		rivoglitazona (CS-011)
		FK-614
20		SCD-DKY
		tesaglitazar
		T131
		CLX0921
		LY-293111 (VML-295)
		MBX 102
		AA10090
		CDDO (TP-155C)
		DRF-2189
		PHT-46

45
44

		farglitazar
		GW-7845
		L-764406
		NC-2100
		PN 2022 (PN 2034)
5	agonistas dobles del PPARalfa/gamma (mec)	MK767/MK0767 (KRP 297)
		muraglitazar (BMS-298585)
		tesaglitazar
		LY-818
		oxeglitazar (EML-4156)
10		LY-929
		BVT-142
		DRF-2655
		DRF-4832
		DRF-4158
		LY-465608
		KT6-207
		LSN-862
	Agonista del PPARalfa (mec)	Fenofibrato
		Gemfibrozil
15		Clofibrato
		Ciprofibrato
		Benzafibrato
		K-111
		LY518674 (LY674)
		KRP-101
		NS-220
		GW-9578
		GW-7647
		GW-9820
20		LF-200337
		ST-1929
		Wy-14643
	Agonista del PPARdelta (mec)	GW501516
		GW-1514
		L-165041
		GW 8547
	Agonista dual del PPARalfa/delta (mec)	GW-2433
	Agonista dual del PPARgamma/delta (mec)	ninguno en el último CEA PPAR

5	Modulador del PPARalfa/gamma/delta (mec)	CLX-0940
	Agonista del RXR (mec)	
	Secretagogo de la Insulina (mec), análogo de GLP-1 (clase)	Exanántido inyectable
		Exanántido LAR inyectable
10		Exanántido oral
		Liraglutido
	Agonista del GLP-1 (mec)	exenátido (AC2993)
		liraglutido (NN2211)
		LY-307161
		CJC-113
		ZP10
		GLP-1
		BIM-51077
	Inhibidor de DPPIV (mec)	LAF-237
15		P32/98
		P93/01
		NVP-728
	Inhibidor de la Lipasa (mec)	Orlistat
		ATL962
	Activador de la Glucocinasa (mec)	Ro 28-1675
		Ro 27-4375
	Agonista beta-3 (mec)	LY-337604
		L-796568
20		CP-331684
		CP-331679
		CP-114271
		Rafabegron (TAK-677)
		YM-178
		N5984
		GW427353
	Inhibidor de IBAT (mec)	AZD-7806
		SC-990
		SC-017
20		GW-264
	Agonista de HM74a/HM74 (mec)	Acipimox
	Antagonista del Glucocorticoide (mec)	A348441
		A362947
		CP394531
		CP409069

47
46

		CP472555
	Inhibidor de la Glucógeno Fosforilasa a (mec)	NN4201
		Ingliforib (CP368296)
	Antagonista de FXR (mec)	GW-4064
	Agonista de LXR (mec)	GW-3965
		T-0901317
		T-0314407
5	Antagonista de FXR (mec)	
	Análogo de GLP-1 (clase)	Albugon
	Inhibidor de GSK-3beta (mec)	
	Inhibidor de PTP-1b (mec)	ISIS-113715
		KP102
	Agonista del Receptor de Amilina	Pramlintido (simlina/amilina)
	Depurador de NO (mec)	NOX-700
	Inhibidor de la 11beta-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa	BVT-3498
	Hormona del Péptido YY	AC162325
10	Antagonista del Glucagon (mec)	NN-2501
	Inhibidor de PEPCK (mec)	R ₁ 438
	Factor que Inhibe la Liberación de Somatotropina (mec)	SOM230
	Inhibidor de CPT-1 (mec)	ST1326
	Inhibidor de la Carboxipeptidasa (mec)	MLN-4760
	Análogo de Leptina (clase)	Metrileptin

15

E. Combinaciones

La invención tiene como característica una terapia de combinación que comprende administrar un inhibidor de la reabsorción de la glucosa, tal como un inhibidor de SGLT, y al menos un agente antidiabético para el tratamiento de la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados con el mismo. La eficacia demostrada de los inhibidores de SGLT en numerosos modelos de NIDDM valida la utilizad de este fármaco solo para el tratamiento de la NIDDM en humanos. Puesto que

20

los inhibidores de la reabsorción de la glucosa tienen un mecanismo de acción distinto de aquél de otros agentes antidiabéticos, tales como los moduladores de RXR, la combinación descrita puede tener la ventaja de reducir la cantidad de fármaco necesario para alcanzar una eficacia terapéutica o farmacéutica combinada, con relación al uso del fármaco solo, reduciendo por lo tanto uno o más efectos laterales, que con frecuencia incluyen ganancia de peso, edema, hipertrofia cardíaca, hepatohipertrofia, hipoglucemia o hepatotoxicidad, o cualquier combinación de los mismos.

La invención proporciona un método para tratar la diabetes o el Síndrome X, o las complicaciones de los mismos en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un inhibidor de la reabsorción de la glucosa en combinación con una cantidad efectiva conjunta de un agente antidiabético. En un aspecto de la invención, el agente antidiabético es un agonista o antagonista de RXR que incrementa la sensibilidad a la insulina en el sujeto. Los métodos para determinar la actividad sensibilizante a la insulina de un agente son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un sensibilizador a la insulina puede incrementar la tolerancia a la glucosa en un sujeto en una prueba oral de tolerancia a la glucosa.

En particular, la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones de los mismos, se seleccionan de IDDM, NIDDM, IGT e IFG.

En particular, el inhibidor de la reabsorción de la glucosa es un inhibidor de SGLT1 y/o SGLT2. Más particularmente, el inhibidor de la

reabsorción de la glucosa se selecciona de un compuesto de Fórmula (III) y un derivado del mismo.

Para utilizarse en medicina, la sal o sales de los compuestos de Fórmula (III) se refieren a una sal o sales no tóxicas "farmacéuticamente aceptables". Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, benecensulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las sales básicas/catiónicas representativas incluyen, de manera no exclusiva, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o zinc. Los compuestos de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden incluir una sal intramolecular de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos.

20 F. Administración, Formulación y Dosificación

La utilidad de los compuestos, composiciones y combinaciones descritos, para tratar los trastornos en el metabolismo de la glucosa y los lípidos puede determinarse de acuerdo con los procedimientos bien conocidos

en la técnica (véase las referencias listadas a continuación), así como todos los procedimientos descritos en las PATENTES DE E.U.A. NO: 5424406, 5731292, 5767094, 5830873, 6,048842, WO 01/16122 y WO 01/16123, las cuales si incorporan aquí como referencia. El compuesto puede administrarse

5 a un paciente mediante cualquier ruta de administración convencional, incluyendo, de manera no exclusiva, administración intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. De manera preferida, las formulaciones son para la administración oral.

La presente invención también proporciona composiciones

10 farmacéuticas que comprenden uno o más inhibidores de la reabsorción de la glucosa y uno o más agentes antidiabéticos en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

La dosificación diaria de los productos puede variar sobre un amplio intervalo de 1 a 1000 mg por humano adulto por día. Para la

15 administración oral, las composiciones se proporcionan de manera preferida en la forma de tabletas que contienen, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 ó 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a ser tratado. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 2 veces por día. Las

20 dosificaciones, sin embargo, pueden variar dependiendo del requisito de los pacientes, la severidad de la condición siendo tratada y el compuesto siendo empleado. Puede emplearse el uso de la administración diaria o la dosificación postperiódica. De manera preferida estas composiciones están

en formas de dosificación unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o rocíos líquidos dosificados, gotas, ampollas, dispositivos con autoinyector o supositorios; para la administración oral parenteral, intranasal, sublingual o 5 rectal, o para la administración mediante inhalación o insuflación. De manera alterna, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección 10 intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente o los ingredientes activos principales se mezclan con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para tableteado tales como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes 15 farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de uno o más inhibidores de la reabsorción de la glucosa y uno o más agentes antidiabéticos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como 20 homogéneas, se quiere decir que el ingrediente o los ingredientes activos están dispersos de manera uniforme a través de la composición, de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta

composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente, que contienen de 0.1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente o ingredientes activos de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa
5 pueden recubrirse o combinarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, el último está en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar
10 separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o que sea de liberación retardada. Puede utilizarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos con materiales tales como lacas, alcohol
15 cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención pueden administrarse para la administración oral o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes saborizados de manera adecuada, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones
20 saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas

sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en los agentes de suspensión o dispersión saborizados de manera adecuada también pueden incluir las gomas sintéticas y naturales, por
5 ejemplo, tragacanto, acacia, metil-celulosa y lo similar. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservadores adecuados, se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

De manera ventajosa, las combinaciones de uno o más
10 inhibidores de la reabsorción de la glucosa de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes antidiabéticos, en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, uno o más inhibidores de la reabsorción de la glucosa y/o uno o más agentes
15 antidiabéticos de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma intranasal vía el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o vía parches transdérmicos para la piel bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Para ser administrado en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto,
20 continua, más que intermitente durante el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un portador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol,

glicerol, agua y lo similar. Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados, en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, de manera no exclusiva, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y lo similar. Los desintegradores incluyen, de manera no exclusiva, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana y lo similar.

10 En donde la presente invención está dirigida a la administración de una combinación, los compuestos pueden coadministrarse de manera simultánea, secuencial o en una sola composición farmacéutica. En donde los compuestos se administran de manera separada, el número de dosificaciones de cada compuesto dado por día, puede no necesariamente ser el mismo, por ejemplo, en donde un compuesto puede tener una mayor duración de la actividad, y por lo tanto, se administrará menos frecuentemente.

20 Las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden determinarse fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica, y variarán con el compuesto particular utilizado, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad o condición. Además, los factores asociados con el paciente particular siendo tratado, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Las composiciones novedosas de la presente invención también pueden administrarse en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse de una variedad de lípidos, incluyendo, de manera no exclusiva lípidos anfipáticos tales como fosfatidilcolinas, esfingolmielinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilglicerol, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositoles, diacil trimetilamonio propanos, diacil dimetilamonio propanos y estearilamina, lípidos neutros tales como triglicéridos y combinaciones de los mismos. Pueden contener también colesterol o estar libres de colesterol.

De la Fórmula (I) y otras fórmulas descritas, es evidente que algunos compuestos en las composiciones de la invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance, las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos, así como sus racematos. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras pueden obtenerse por la aplicación de los principios conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos de separación física tales como técnicas de cristalización fraccionada y cromatográficas, y los enantiómeros pueden separarse uno del otro mediante cristalización selectiva de las sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también pueden prepararse

de manera sintética de las material primas estereoquímicamente puras apropiadas, o utilizando reacciones estereoespecíficas.

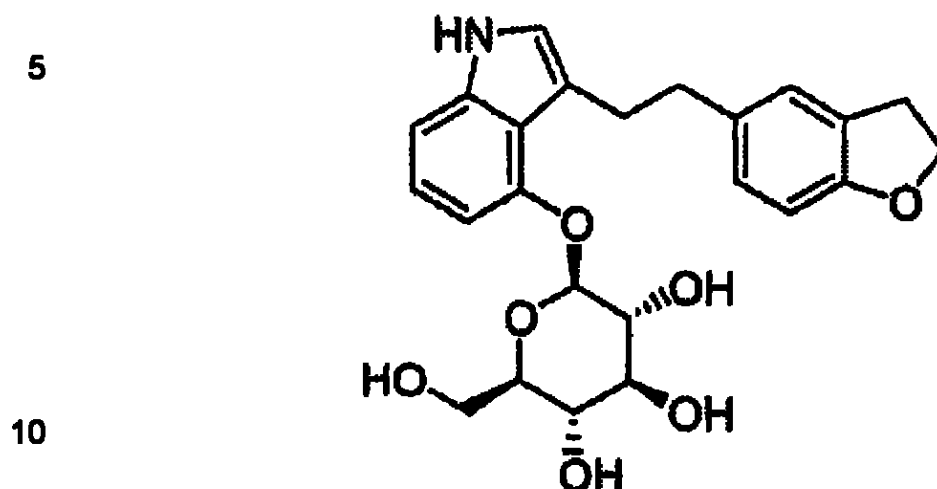
Algunos compuestos en las composiciones de la presente invención pueden tener varios isómeros individuales, tales como trans y cis, y
5 varias uniones alfa y beta (por debajo y por encima del plano del dibujo). Además, en donde los procedimientos de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención en lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse como un solo
10 estereoisómero o en una forma racémica como una mezcla de algunos posibles estereoisómeros. Las formas no racémicas pueden obtenerse mediante síntesis o resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantioméricos mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de
15 sal. Los compuestos también pueden resolverse mediante enlace covalente a un auxiliar quiral, seguido por la separación cromatográfica y/o la separación cristalográfica, y la eliminación del auxiliar quiral. De manera alterna, los compuestos pueden resolverse utilizando cromatografía quiral. A menos que se indique de otra manera, el alcance de la presente invención pretende cubrir
20 todos de tales isómeros o estereoisómeros per se, así como las mezclas de isómeros cis y trans, mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos) también.

El efecto terapéutico del inhibidor de la reabsorción de la glucosa administrado en combinación con un agente antidiabético para tratar la diabetes, el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados, puede mostrarse mediante los métodos conocidos en la técnica. Los siguientes
5 ejemplos del tratamiento de combinación con los inhibidores de SGLT y los agentes antidiabéticos pretenden ilustrar la invención, pero no limitarla.

G. Ejemplos químicos sintéticos

Un aspecto de la invención tiene como característica los
10 compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente en la sección de la Breve Descripción, la descripción y las reivindicaciones anexas. Estos compuestos descritos pueden hacerse de acuerdo con los métodos tradicionales de la química orgánica sintética o de acuerdo a métodos de química combinatoria o de matriz. Los Esquemas de Reacción y los
15 Ejemplos siguientes proporcionan una guía general.

El espectro de ^1H RMN se midió en un espectrómetro Bruker AC-300 (300 MHz) utilizando tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno.

EJEMPLO 1**2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-yl)-etil]-1H-indol-4-iloxi} β-D-glucopiranosido**

A. Dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico. A una suspensión de hidruro de sodio (1.52 g, 38 mmoles) en THF anhidro (48 mL), se le agregó gota a gota una solución de 4-benciloxi-1H-indol-3-carbaldehído (7.93 g, 32 mmoles) en THF anhidro (80 ml) a 0°C.

15 Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se agregó gota a gota cloruro de N,N-dietilcarbamilo (4.76 mL, 38 mmoles) en la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se extinguió a continuación con agua y se extrajo con acetato de

20 etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El residuo se cristalizó a partir de éter/hexano, para proporcionar el compuesto del título (8.93 g, 80%), como un sólido blanco.

B. Dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-vinil]indol-1-carboxílico: A una solución de bromuro de [(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)metil]trifenilfosfonio (10 g, 21.05 mmoles) (preparado de acuerdo a: Harrowven, D. C. et al., en Tetrahedron, 2001, 57, 4447-4454) en THF (200 mL) a -78°C, se le agregó LDA (10.6 mL, 21.05 mmoles), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, el aldehído preparado en el paso previo (2.5 g, 7.14 mmoles), se agregó y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 0.2 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. La cromatografía (SiO₂, eluyente al 0-25% de Acetato de etilo-Hexanos), proporcionó el compuesto deseado en un rendimiento cuantitativo.

C. Dietilamida del ácido 3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-4-hidroxi-indol-1-carboxílico: A una solución de la vinil urea preparada en el paso B (400 mg, 0.86 mmoles) en EtOAc (10 mL) y EtOH (10 mL) a temperatura ambiente, se le agregó Pd/C al 10% (80 mg) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar en un Agitador Parr bajo una presión de 0.703 kg/cm² (10 psi) de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción, tras el retiro del Agitador Parr, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró in vacuo. La cromatografía (SiO₂, eluyente al 0-25%

de Acetato de etilo-Hexanos), proporcionó 1.1 g del compuesto deseado (1.62 g teóricos, 68% de rendimiento).

D. 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi}-
2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosido: A una solución de la urea
5 preparada en el paso C (1 g, 2.65 mmoles) en acetona (8 mL) a temperatura
ambiente, se le agregó carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmoles), seguido
por bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo (1.17 g, 5.27
mmoles), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura
ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite,
10 y el filtrado se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se
concentraron in vacuo. La cromatografía (SiO_2 , eluyente al 0-20% de Acetato
de etilo-Hexanos), proporcionó 0.54 g del compuesto deseado (1.87 g
teóricos, 29% de rendimiento).

E. 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi}-
15 β -D-glucopiranosido: A una solución del acetil indol preparado en el paso D
(530 mg, 0.75 mmoles) en etanol (50 mL), se le agregó NaOH al 25% (16 mL),
y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a reflujo durante 3 horas. La
mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL), y el pH se ajustó a 11 con la
adición de HCl 1 N. La mezcla de reacción se concentró a continuación in
20 vacuo para eliminar el etanol. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo.
Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se
secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron in vacuo. La
cromatografía (SiO_2 , eluyente al 0-10% de MeOH- CH_2Cl_2), proporcionó 290

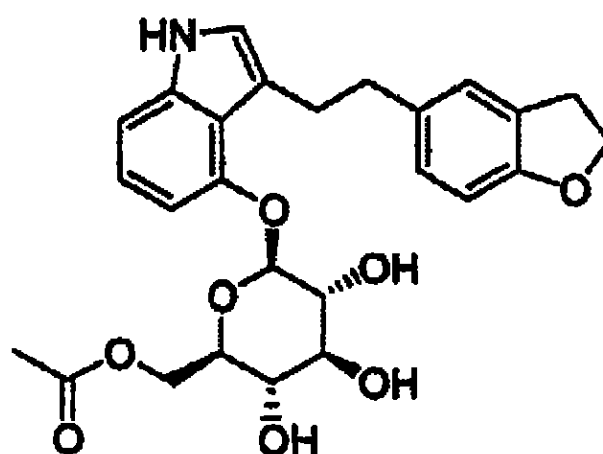
60

mg del compuesto deseado como un sólido blanco (rendimiento de 330 mg teóricos, rendimiento del 88%).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.1 (s, 1H), 7-6.85 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.75-6.65 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.2 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.7 (m, 1H), 3.6-3.55 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 3H), 3.15 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.1-2.9 (m, 4H), 2.9-2.8 (m, 1H). MS: m/z (MH^+) 442.

EJEMPLO 2

2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi]-6-O-acetil- β -D-glucopiranosido



El compuesto del título se aisló como un subproducto en el Ejemplo 1, Parte E.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.1-7.05 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.7-6.65 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.25-4.2 (m, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H),

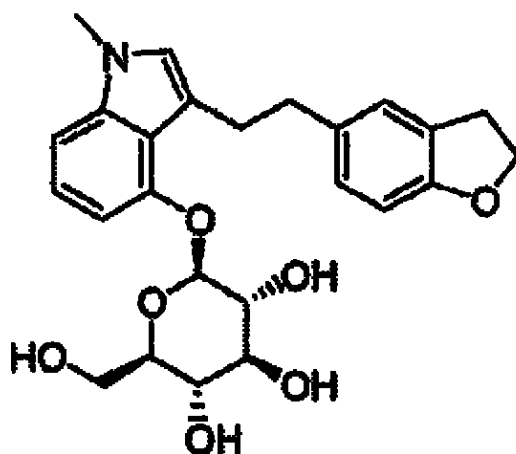
62
61

3.55-3.4 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.14 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 1.92 (s, 3H). MS: m/z (MH⁺) 484.

EJEMPLO 3

5 2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1-metil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido

10



A. 4-Benciloxi-1-metil-1H-indol-3-carbaldehído: A una
 15 solución del 4-benciloxi-1H-indol-3-carbaldehído comercialmente disponible (1 g, 3.98 mmoles) en DMF (15 mL) a 0°C, se le agregó NaH (262 mg, 8.75 mmoles, dispersión en aceite al 80%), seguido por yoduro de metilo (0.25 mL, 3.98 mmoles), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se
 20 extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo para proporcionar el compuesto deseado en una cantidad cuantitativa.

B. 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1-metil-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido: El compuesto del título se preparó a partir del 4-benciloxi-1-metil-1H-indol-3-carbaldehído (preparación descrita en la Parte A) y bromuro de [(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)metil]trifenilfosfonio mediante el mismo procedimiento descrito en el paso B hasta E en el Ejemplo 1.

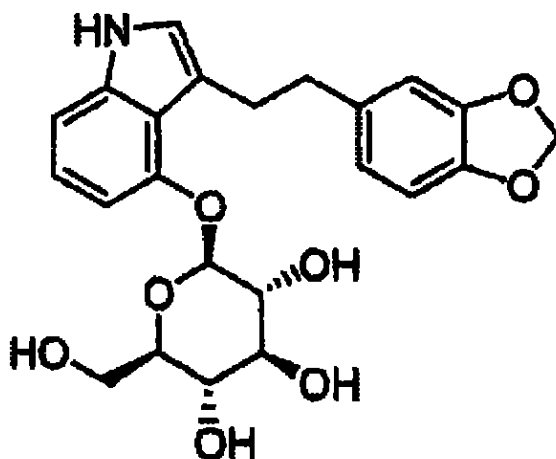
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.1-7.0 (m, 1H), 6.95-6.8 (m, 3H), 6.7-6.6 (m, 1H), 6.55-6.5 (m, 1H), 4.95 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.3-4.3 (m, 1H), 4.0-3.9 (m, 1H), 3.8-3.65 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.6-5 (m, 2H), 3.45-3.4 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H). MS: m/z (MH⁺) 456.

10

EJEMPLO 4

2-[3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido

15



20

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico preparada en el paso A del Ejemplo 1 y el bromuro de 5-piperonilmetil trifenilfosfonio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

63

^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.88 (s amplio, 1H), 7.05-6.9 (m, 3H), 6.8 (s, 1H), 6.75-6.65 (m, 3H), 5.9 (s, 2H), 5.2 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.4 (s amplio, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.8-3.5 (m, 6H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.15-2.85 (m, 6H). MS: m/z (MH^+) 444.

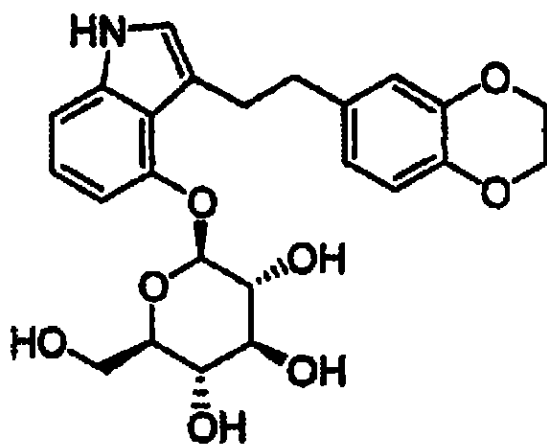
5

EJEMPLO 5

2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-Il)-etil]-1H-indol-4-iloxi]- β -D-

glucopiranosido

10

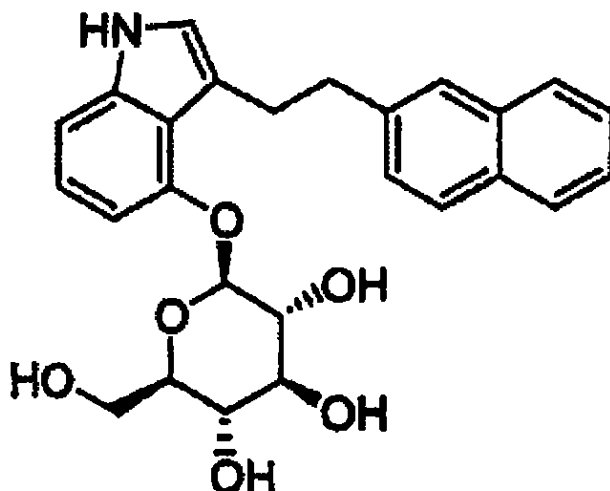


15

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el bromuro de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxo-6-metil trifenilfosfonio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

20

^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.89 (s amplio, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.8-6.65 (m, 4H), 5.2 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.4-4.25 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 6H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.15-2.8 (m, 5H). MS: m/z (M^+) 457.

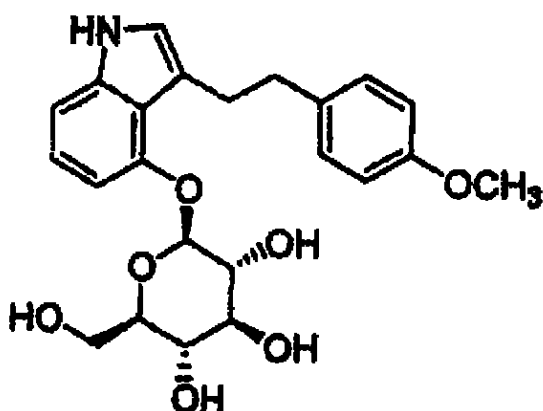
EJEMPLO 6**2-[3-(2-Naftalen-2-il-etil)-1H-Indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido**

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el cloruro de 2-naftilmetiltrifenilfosfonio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.89 (s amplio, 1H), 7.9-7.75 (m, 4H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.5-4.4 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.8-3.55 (m, 6H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.25-3.1 (m, 5H). MS: m/z ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 472.

EJEMPLO 7**2-[3-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-1H-Indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido**

5



10

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el cloruro de 4-metoxibencil trifenilfosfonio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

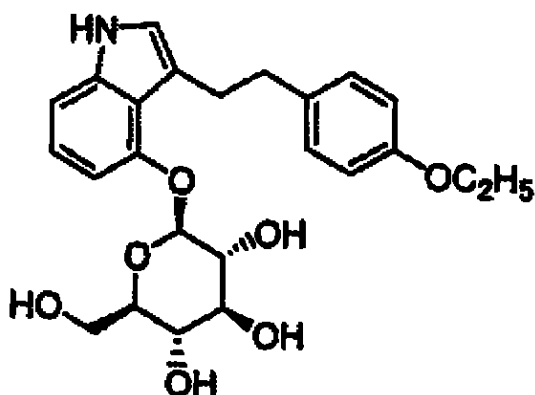
^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.87 (s amplio, 1H), 7.20 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.05-6.9 (m, 3H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.7 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.2 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.7-3.5 (m, 6H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.15-2.85 (m, 5H). MS: m/z (M^+) 429.

15

EJEMPLO 8

2-{3-[2-(4-Etoxi-fenil)-etil]-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido

20



67
66

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el cloruro de 4-etoxibencil trifenilfosfonio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

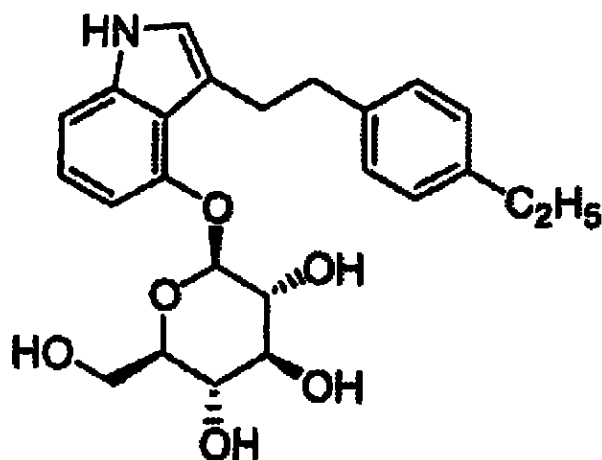
^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.8 (s amplio, 1H), 7.2 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.7 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.0 (c, J = 7 Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.5 (m, 6H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.15-2.9 (m, 5H), 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H). MS: m/z ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 466.

10

EJEMPLO 9

2-{3-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-1H-indol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido

15



20

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el cloruro de (4-etilbencil)trifenilfosfonio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

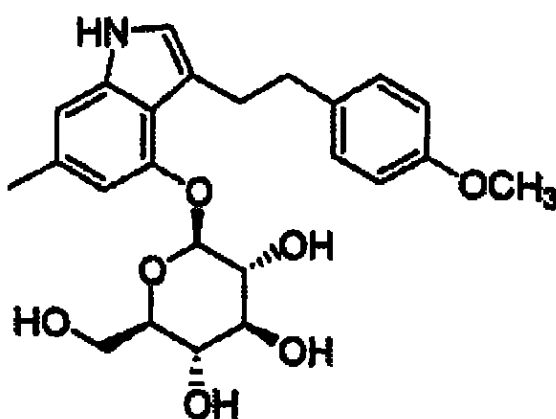
66
67

^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.8 (s amplio, 1H), 7.2 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.1 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05-6.8 (m, 3H), 6.7 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.2 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.8-3.5 (m, 6H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.15-2.9 (m, 5H), 2.6 (c, J = 7 Hz, 2H), 1.2 (t, J = 7 Hz, 3H). MS: m/z (MH $^+$) 428.

EJEMPLO 10

2-[3-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-Indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido

10



15

A. 2-Benciloxi-4-metilbenzaldehído: A una solución del 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído comercialmente disponible (20 g, 147.05 mmoles) en DMF (200 mL) a 0°C, se le agregó hidruro de sodio (6.47 g, 161.76 mmoles, dispersión oleosa al 60%), seguido por la adición gota a gota de bromuro de bencilo (19.3 mL, 161.76 mmoles). Tras la finalización de la adición del bromuro de bencilo, el baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de

acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. La cromatografía (SiO₂, eluyente al 2-5% de EtOAc-Hexanos), proporcionó 29.58 g del producto deseado como un sólido blanco (33.24 g teóricos, 89% de rendimiento).

5 B. Ester etílico del ácido 2-azido-3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-acrilico: A una solución de etóxido de sodio (46 mL, 3.1 M en etanol) en etanol (50 mL) a -15°C, se le agregó gota a gota una solución del aldehído preparado en el paso previo (4 g, 17.7 mmoles) y el azidoacetato de etilo (23 mL, 53.09 mmoles, solución 2.3 M en diclorometano), y la mezcla de reacción
10 resultante se dejó agitar a 15°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El producto crudo (4.15 g) se utilizó como tal sin purificación adicional en el siguiente paso de la secuencia sintética.

15 C. Ester etílico del ácido 4-benciloxi-6-metil-1H-indol-2-carboxílico: Una solución del compuesto azido preparado en el paso previo (4.15 g) en tolueno (60 mL), se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. La cromatografía (SiO₂, eluyente al 5-10% de EtOAc-Hexanos), proporcionó 2.52 g del producto deseado como un sólido
20 amarillo (5.47 g, 46% de rendimiento durante los dos pasos).

 D. Acido 4-benciloxi-6-metil-1H-indol-2-carboxílico: A una solución del éster preparado en el paso previo (500 mg, 1.62 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) a temperatura ambiente, se le agregó hidróxido de litio

(240 mg, 10 mmoles), seguido por agua (2 mL) y metanol (2 mL), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico al 15% y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo para proporcionar 437 mg del producto deseado como un sólido blanco mate (455 mg teóricos, 96% de rendimiento).

E. 4-Benciloxi-6-metil-1H-indol: A una solución del ácido preparado en el paso previo (150 mg, 0.53 mmoles) en quinolina (2 mL) a temperatura ambiente, se le agregó polvo de cobre (10 mg, 0.16 mmoles), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a 235°C durante 900 segundos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. La cromatografía (SiO₂, eluyente al 10 a 20% de Acetato de etilo-Hexanos), proporcionó 617 mg del producto deseado como un aceite oscuro (759 mg teóricos, 81% de rendimiento).

F. 4-Benciloxi-6-metil-1H-indol-3-carbaldehído: A una solución de POCl₃ (1 mL) en DMF (4 mL) a 0°C, se le agregó el indol preparado en el paso previo (617 mg, 02.59 mmoles) en THF (6 mL), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar con calentamiento a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de

etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. La cromatografía (SiO₂, eluyente al 40% de Acetato de etilo-Hexanos), proporcionó 220 mg del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (686 mg teóricos, 32% de rendimiento).

5 G. Dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-6-metil-indol-1-carboxílico: A una solución del aldehído preparado en el paso previo (240 mg, 0.91 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL) a temperatura ambiente, se le agregó hidruro de sodio (54 mg, 1.35 mmoles, dispersión en aceite al 60%), y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante
10 0.5 horas. Posteriormente, se agregó cloruro de N,N-dietilcarbamil (0.17 mL, 1.35 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. La cromatografía (SiO₂,
15 eluyente al 30% de EtOAc-Hexanos), proporcionó 290 mg del producto deseado como un sólido amarillo pálido (331 mg teóricos, 88% de rendimiento).

 H. 2-{3-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido: El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida
20 del ácido 4-benciloxi-3-formil-6-metil-indol-1-carboxílico y el cloruro de 4-metoxibencil trifenilfosfonio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

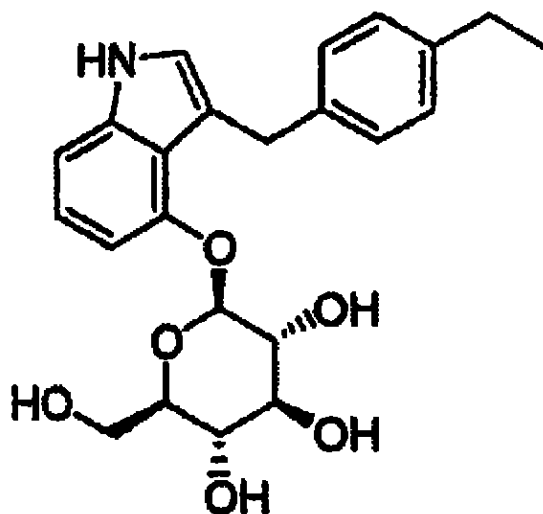
^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.7(s amplio, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 2H) 6.9-6.75 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 5.21 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.4-4.25 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.7-3.5 (m, 5H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.15-2.8 (m, 4H), 2.8 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 444.

5

EJEMPLO 11**2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido**

10

15



A. Dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-(4-etil-bencil)-indol-1-carboxílico: A una solución de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico, preparada en el paso A del Ejemplo 1 (1.0 g, 2.8 mmoles) en 6 mL de THF anhidro, se le agregó gota a gota una solución 0.5 M de bromuro de 4-etilfenilmagnesio en THF anhidro (6.2 mL, 3.1 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se continuó agitando a 0°C durante 30 minutos, se extinguió con una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y

se concentraron in vacuo. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso. A una solución del indolcarbinol crudo en 6 mL de diclorometano, se le agregó trietilsilano (0.46 g, 4.0 mmoles) a -78°C, seguido por la adición de una solución 1.0 M de cloruro estánnico en diclorometano
5 (3.6 mL, 3.6 mmoles). La mezcla de reacción se continuó agitando a -78°C durante 20 minutos, se extinguió con agua y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con diclorometano, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron in vacuo y se sometieron a cromatografía con gel de sílice eluyendo con acetato de
10 etilo/hexano (25:100), para proporcionar el compuesto del título (0.91 g, rendimiento: 74%) como un aceite incoloro.

B. Dietilamida del ácido 3-(4-etil-bencil)-4-hidroxi-indol-1-carboxílico: Una solución de la Parte A (0.91 g, 2.1 mmoles) en etanol (10 mL) y acetato de etilo (20 mL), se sometió a hidrogenación sobre PD-C al 10%
15 (0.18 g) bajo H₂ (0.984 kg/cm²) (14 psi) durante 7 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (4:100), para proporcionar el compuesto del título (0.42 g, 57%) como un sólido blanco.

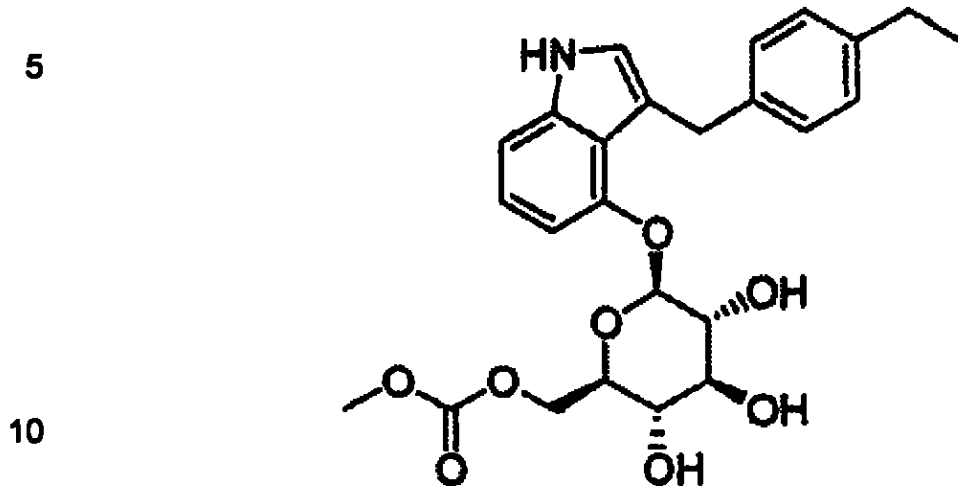
20 C. [1-Dietilcarbamoil-3-(4-etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-2,3,4,6-tetra-O-acetil]-β-D-glucopiranosido: A una solución de la Parte B (0.42 g, 1.2 mmoles) en acetona (2.4 mL), se le agregó carbonato de potasio (0.79 g, 6 mmoles), seguido por la adición de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-

glucopiranosilo (1.08 g, 2.6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (50:50), para proporcionar el compuesto del título (0.37 g, 45%).

D. 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido:

La Parte C (0.37 g, 0.5 mmoles) se disolvió en etanol (30 mL) e hidróxido de sodio acuoso al 25% (10 mL), y la solución resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL), se concentró in vacuo para eliminar la mayoría del etanol, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (10:100), para proporcionar el producto final (0.16 g, 76%) como un sólido blanco mate.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.86$ Hz, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 2.21$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 7.39$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 2.03, 11.93$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 5.42, 12.2$ Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 4H), 2.59 (c, $J = 7.41$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.54$ Hz, 3H). MS: m/z (MH^+) 414.

EJEMPLO 12**2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-metoxycarbonil-β-D-glucopiranosido**

Una solución 1.0 M de cloroformiato de metilo en diclorometano (0.24 mL, 0.24 mmoles), se agregó gota a gota a una solución de 2-[3-(4-etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido (Ejemplo 11, 0.093 g, 0.22 mmoles) en 2,4,6-colidina (1 mL) a -30°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con la adición de agua, y la mezcla se diluyó con éter dietílico. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 7 mediante la adición de HCl 1 N frío, y la mezcla se extrajo con éter dietílico.

Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (8:100),

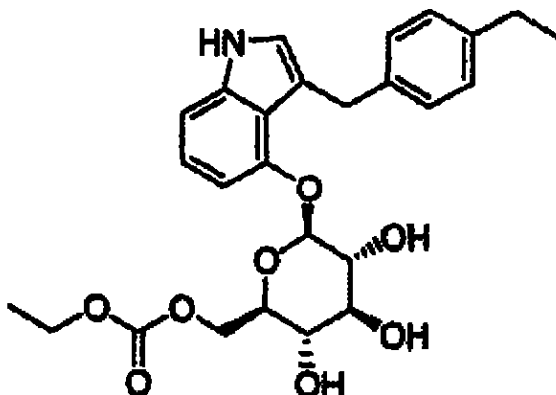
para proporcionar el producto final (0.052 g, 50%) como un sólido blanco mate.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, $J = 8.15$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.05$ Hz, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 2H), 5.04 (d, $J = 7.35$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 2.21, 11.7$ Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.59 (c, $J = 7.76$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.66$ Hz, 3H). MS: m/z (MH^+) 472.

EJEMPLO 13

10 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido

15



20

El compuesto del título se preparó a partir del 2-[3-(4-etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido (Ejemplo 11) y cloroformiato de etilo mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 12.

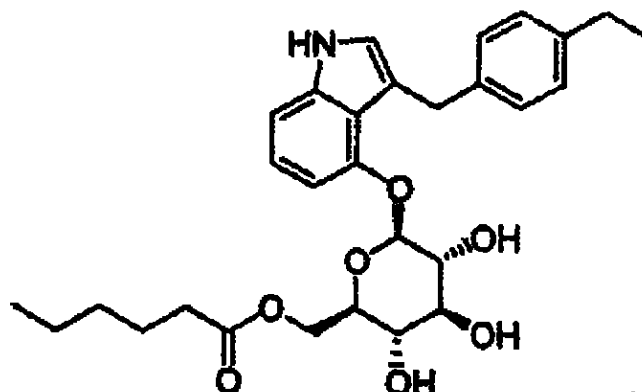
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.04 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 2.1, 11.7$ Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 3H), 4.14-4.06 (m, 2H),

3.66-3.61 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.59 (c, J = 7.76 Hz, 2H), 1.26-1.18 (m, 6H). MS: m/z (MH⁺) 486.

EJEMPLO 14

5 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-hexanoil-β-D-glucopiranosido

10



15

20

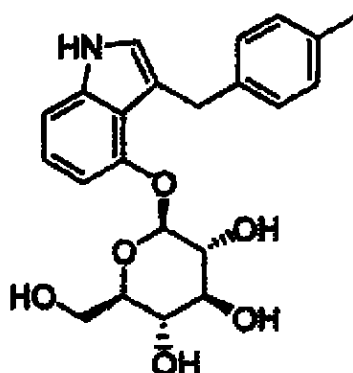
Una solución de cloruro de hexanoilo (0.072 mg, 0.53 mmoles) en diclorometano (0.05 mL), se agregó gota a gota a una solución de 2-[3-(4-etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido (Ejemplo 11, 0.22 g, 0.53 mmoles) en 2,4,6-colidina (2 mL) a -30°C. La mezcla se agitó por debajo de 0°C durante 30 minutos. La reacción se extinguió con la adición de agua, y la mezcla se diluyó con éter dietílico. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 7 mediante la adición de HCl 1 N frío, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (8:100), para proporcionar el producto final (0.207 g, 76%) como un sólido blanco mate.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 2H), 5.03 (d, J = 7.31 Hz, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 3H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.59 (c, J = 7.42 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.22 Hz, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 7H), 0.85 (t, J = 6.85 Hz, 3H). MS: m/z (MH⁺) 512.

EJEMPLO 15

2-[3-(4-Metil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido

10



15

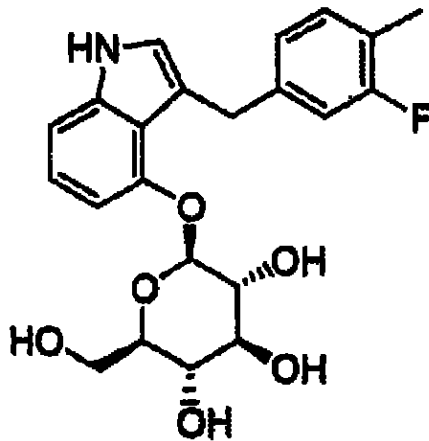
El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y bromuro de 4-metilfenil magnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (d, J = 7.86 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.07 (d, J = 7.22 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 1.79, 11.89 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 5.44, 12.1 Hz, 1H), 3.48-3.35 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS: m/z (MH⁺) 400.

20

EJEMPLO 16**2-[3-(3-Fluoro-4-metil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido**

5



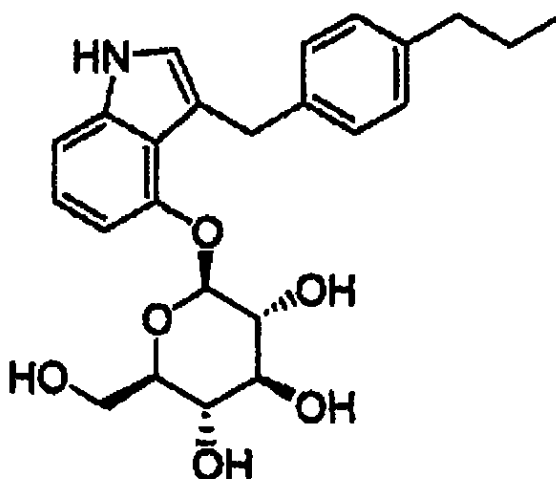
10

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el bromuro de 3-fluoro-4-metilfenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

¹H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 10.01 (s amplio, 1H), 7.1-6.9 (m, 5H), 6.85-6.8 (m, 1H), 6.7 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.2 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.6-4.55 (m, 1H), 4.3 (dd, J = 15 Hz, 51 Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.8-3.7 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 4H). MS: m/z (M⁺+Na) 440.

EJEMPLO 17**2-[3-(4-Propil-bencil)-1H-indol-4-ilox]-β-D-glucopiranosido**

5



10

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el bromuro de 4-propilfenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

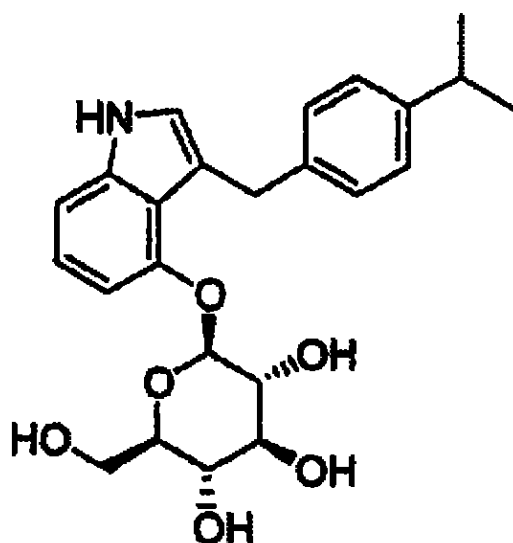
15

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (d, $J = 7.91$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.86$ Hz, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.08 (d, $J = 6.94$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 1.83$, 12.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 5.43$, 12.1 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 4H), 2.54 (t, $J = 7.49$ Hz, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.31$ Hz, 3H). MS: m/z (MH^+) 428.

EJEMPLO 18**2-[3-(4-isopropil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido**

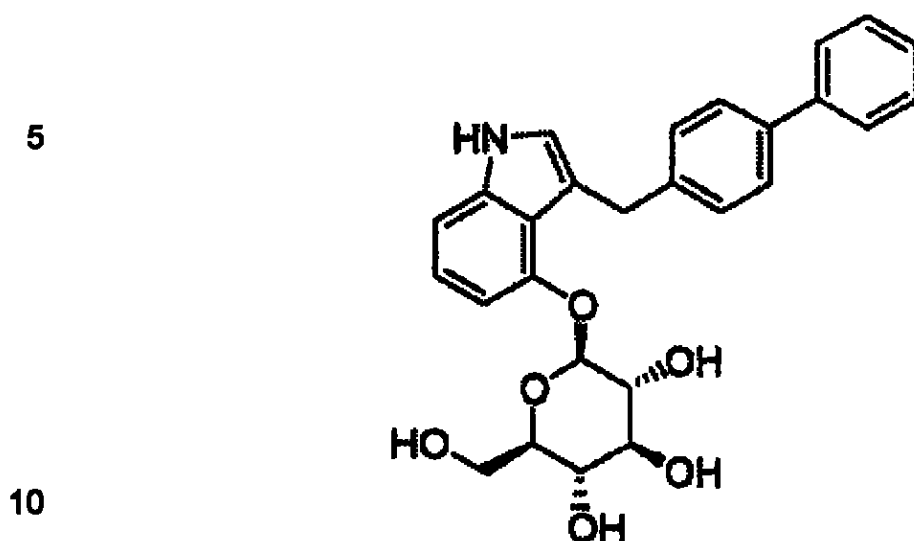
5

10



El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el bromuro de 4-isopropilfenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, $J = 8.07$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.06$ Hz, 2H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.09 (d, $J = 7.03$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 1.74$, 11.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 5.42$, 12.2 Hz, 1H), 3.49-3.37 (m, 4H), 2.89-2.80 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). MS: m/z (MH^+) 428.

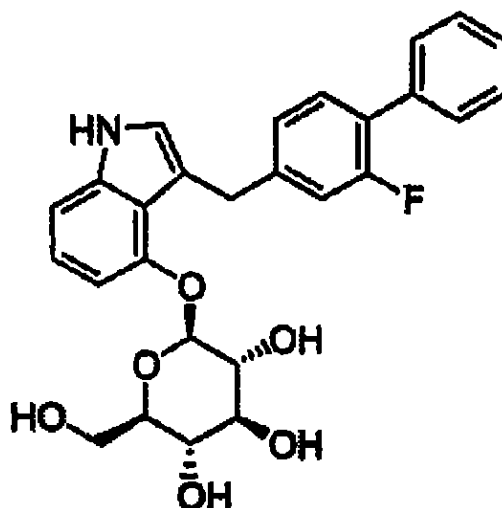
EJEMPLO 19**2-(3-Bifenil-4-ilmetil-1H-indol-4-iloxi)-β-D-glucopiranosido**

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el bromuro de 4-bifenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

15 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.11$ Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.28 (t, $J = 7.47$ Hz, 1H), 7.02-6.69 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 5.12$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 7.49$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 2.09, 12.1$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 5.62, 12.0$ Hz, 1H), 3.51-3.36 (m, 4H). MS: m/z (MH^+) 462.

EJEMPLO 20**2-[3-(2-Fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido**

5



10

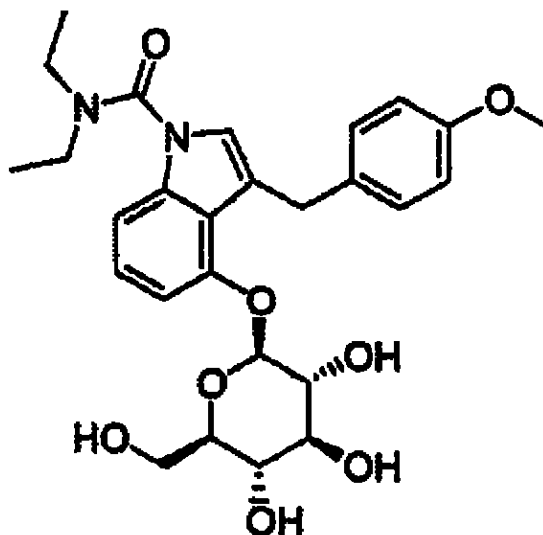
El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el bromuro de 3-fluoro-4-bifenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.21 (d, J = 1.46 Hz, 1H), 7.18-7.00 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 2.06, 6.62 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.17 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 2.23, 12.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 5.66, 12.0 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H). MS: m/z (MH⁺) 480.

20

EJEMPLO 21**2-[1-Dietilcarbamoil-3-(4-metoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido**

5



10 El [1-(diethylcarbamoyl)-3-(4-methoxybenzyl)-1H-indol-4-iloxy]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-]- β -D-glucopiranosido (0.13 g, 0.19 mmoles, preparado a partir del 4-benciloxi-N,N-diethylcarbamil indol 3-carboxaldehído, preparado en el paso A del Ejemplo 1 y el bromuro de 4-metoxifenil-magnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Parte A, B y C), se disolvió en
15 metanol (1 mL) y cloroformo (0.2 mL), seguido por la adición de un exceso de carbonato de potasio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró in vacuo. El producto
20 se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (10:100), para proporcionar el compuesto del título (0.03 g, rendimiento: 31%) como un sólido blanco.

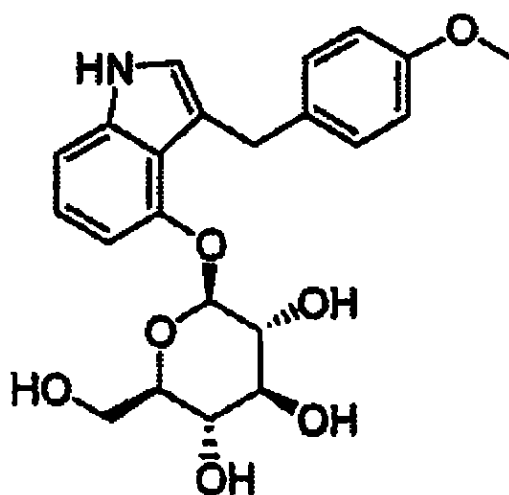
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.20 (m, 4H), 6.92-6.86 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 7.11$ Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 6H). MS: m/z (MH^+) 515.

5

EJEMPLO 22

2-[3-(4-Metoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido

10



15

El [1-dietilcarbamoil-3-(4-metoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-]- β -D-glucopiranosido (0.16 g, 0.23 mmoles, preparado a partir del 4-benciloxi-N,N-dietilcarbamil indol 3-carboxaldehído preparado en el paso A del Ejemplo 1 y bromuro de 4-metoxifenil-magnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Parte A, B y C), se disolvió en etanol (15 mL) e hidróxido de sodio acuoso al 25% (5 mL), y la solución resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL), se concentró in vacuo para

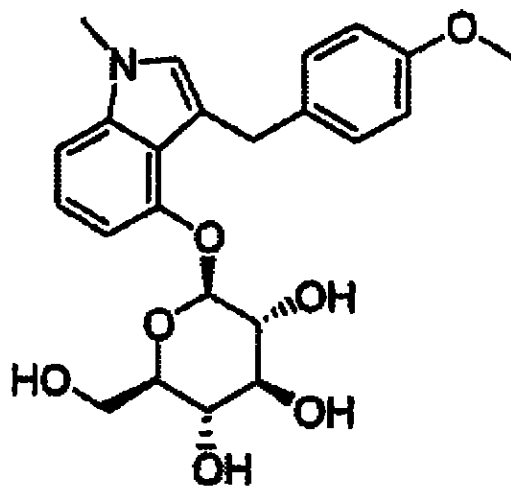
20

eliminar la mayoría del etanol, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (10:100), para proporcionar el producto final (0.062 g, 65%) como un sólido blanco mate.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.08 (d, $J = 7.25$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 1.98, 12.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 3H). MS: m/z (MH^+) 416.

EJEMPLO 23

2-[3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido



A. 4-Benciloxi-3-(4-metoxi-bencil)-1H-indol: La dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-(4-metoxi-bencil)-indol-1-carboxílico (0.38 g, 0.86 mmoles, preparada a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-

carboxílico, preparada en el paso A del Ejemplo 1 y bromuro de 4-metoxifenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Parte A), se disolvió en etanol (15 mL) e hidróxido de sodio acuoso al 25% (5 mL), y la solución resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL), se concentró in vacuo para eliminar la mayoría del etanol, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El producto crudo (0.25 g, 86%, un sólido amarillo), fue puro y se utilizó directamente en el siguiente paso.

B. 4-Benciloxi-3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-1H-indol: A una suspensión de hidruro de sodio (0.029 g, 38 mmoles, 60% en una suspensión oleosa) en DMF anhidro (0.5 mL), se le agregó gota a gota una solución de la Parte A (0.24 g, 0.69 mmoles) en DMF anhidro (2 mL) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se agregó gota a gota yodometano (0.11 g, 0.76 mmoles) en la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se extinguió a continuación con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El producto crudo (0.24 g, 99%, un aceite anaranjado) fue puro y se utilizó directamente en el siguiente paso.

C. 3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-1H-indol-4-ol: Una solución de la Parte B (0.24 g, 0.69 mmoles) en etanol (5 mL) y acetato de etilo (10 mL),

se sometió a hidrogenación sobre Pd-C al 10% (0.05 g) bajo H₂ (3.515 kg/cm²) (50 psi) durante 3 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (4:100),
5 para proporcionar el compuesto del título (0.17 g, 92%) como un sólido amarillo.

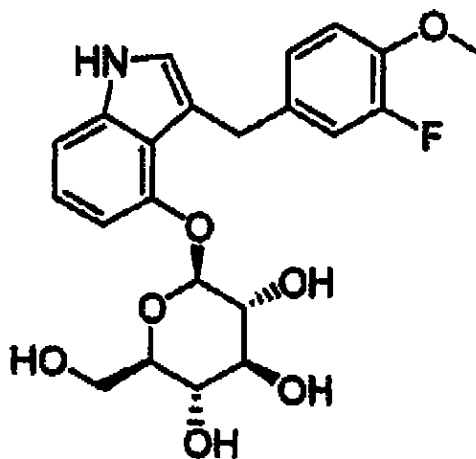
D. 2-[3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido: A una solución de la Parte C (0.17 g, 0.63 mmoles) en acetona (1 mL), se le agregó carbonato de potasio (0.43 g, 3.2 mmoles),
10 seguido por la adición de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo (0.51 g, 1.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se
15 concentró in vacuo. El residuo se disolvió en metanol (2 mL) y cloroformo (0.5 mL), seguido por la adición de un exceso de carbonato de potasio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio
20 anhidro y se concentró in vacuo. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (10:100), para proporcionar el producto final (0.035 g, rendimiento: 9%), como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.18 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 6.82-6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 1.79, 12.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 4H). MS: m/z (MH⁺) 430.

EJEMPLO 24

2-[3-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-D-glucopiranosido

10



15

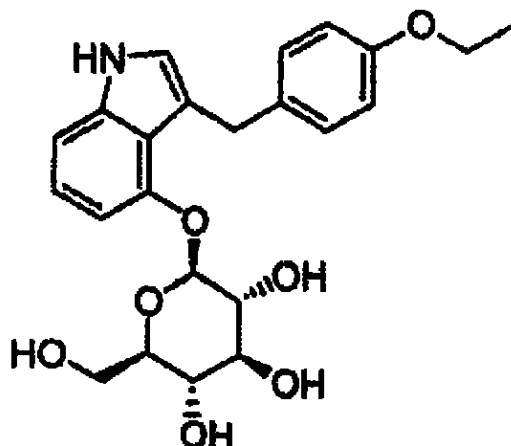
El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1carboxílico, preparada en el paso A del Ejemplo 1, y bromuro de 3-fluoro-4-metoxifenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

20

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.03-6.91 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.08 (d, J = 7.46 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 2.17, 12.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 5.61, 12.0 Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 4H). MS: m/z (MH⁺) 434.

EJEMPLO 25**2-[3-(4-Etoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido**

5



10

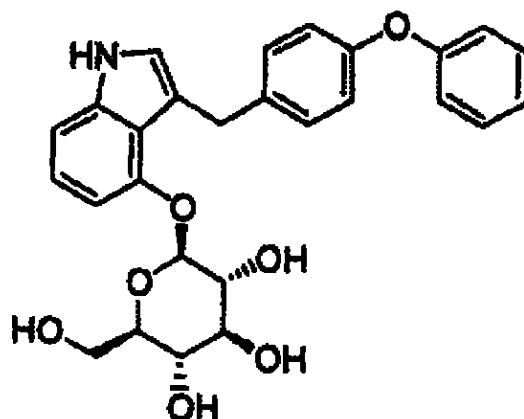
El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico, preparado en el paso A del Ejemplo 1 y el bromuro de 4-etoxifenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.66 (d, J = 2.33 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.99 (c, J = 7.01 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 1.86, 11.98 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 5.26, 12.0 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H), 1.36 (t, J = 7.06 Hz, 3H). MS: m/z (MH⁺) 430.

20

EJEMPLO 26**2-[3-(4-Fenoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido**

5



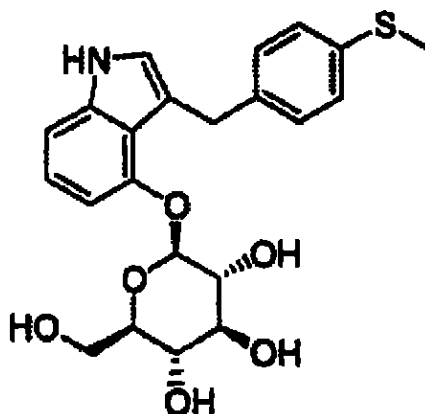
El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del
 ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico, preparada en el paso A del
 10 Ejemplo 1 y el bromuro de 4-fenoxifenilmagnesio mediante el mismo
 procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.25 (m, 4H), 7.06-6.93 (m,
 5H), 6.87 (d, $J = 8.68$ Hz, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.13, 6.04$ Hz, 1H),
 5.09 (d, $J = 6.97$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H),
 15 3.89 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 5.50, 12.0$ Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 4H).
 MS: m/z (MH^+) 478.

EJEMPLO 27

2-[3-(4-Metilsulfanil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-8-D-glucopiranosido

5



A. Dietilamida del ácido 4-hidroxi-3-(4-metilsulfanil-bencil)-indol-1-carboxílico: A una solución de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-(4-metilsulfanil-bencil)-indol-1-carboxílico (0.63 g, 1.38 mmoles, preparada a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico y el bromuro de 4-metilsulfanil-fenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11, (Parte A) y N,N-dimetilanilina (0.57 mL, 4.3 mmoles) en diclorometano (3.2 mL), se le agregó AlCl_3 en polvo (0.75 g, 5.6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se extinguió mediante la adición de HCl 1 N (9.5 mL), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (25:100), para proporcionar el compuesto del título (0.48 g, 96%) como un aceite amarillo.

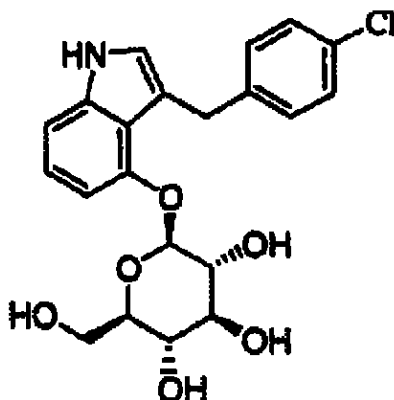
B. 2-Hidroximetil-6-[3-(4-metilsulfanil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido: El compuesto del título se preparó a partir de la Parte A mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Parte C y D.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.19$ Hz, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.09 (d, $J = 7.17$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 2.17, 12.1$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 5.61, 12.0$ Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 4H), 2.43 (s, 3H). MS: m/z (MH^+) 432.

10

EJEMPLO 28**2-[3-(4-Cloro-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido**

15



20

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico, preparada en el paso A del Ejemplo 1 y bromuro de 4-clorofenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

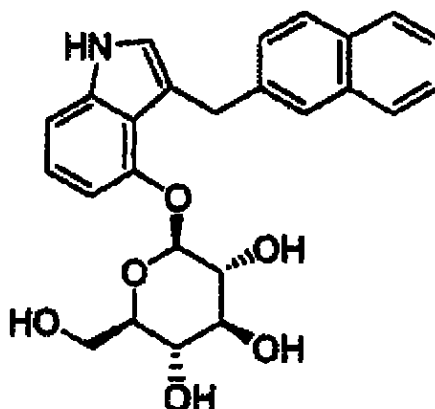
^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.03 (s amplio, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.2 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.1-6.85 (m, 3H), 6.7 (d, $J = 7$ Hz, 1H),

5.11 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.45–4.15 (m, 5H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.6–3.4 (m, 5H), 2.93 (s, 1H). MS: m/z ($M^+ + Na$) 442.

EJEMPLO 29

5 2-(3-Naftalen-2-ilmetil-1H-indol-4-iloxi)- β -D-glucopiranosido

10



15

El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico, preparada en el paso A del Ejemplo 1, y el bromuro de 2-naftilmetilfenilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.01 (s amplio, 1H), 7.9–7.8 (m, 4H), 7.7.55–7.5 (m, 1H), 7.4–7.3 (m, 2H), 7.05–6.9 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.6 (1H), 5.13 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 15$ Hz, 40 Hz, 2H), 3.9–3.8 (m, 1H), 3.7–3.45 (m, 6H). MS: m/z ($M^+ + Na$) 458.

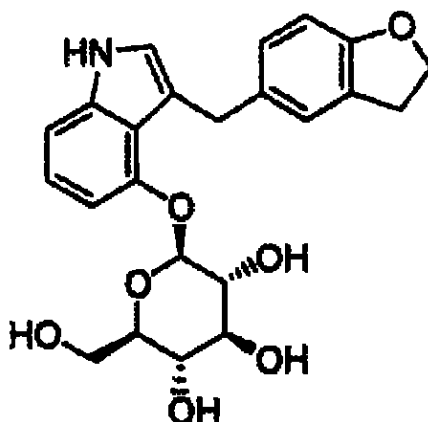
20

EJEMPLO 30

2-[3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-

glucopiranosido

5



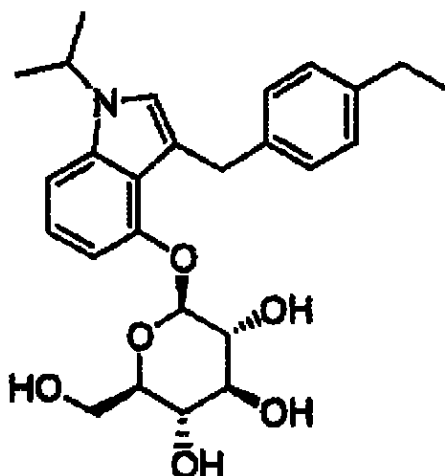
El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico, preparada en el paso A del Ejemplo 1, y el bromuro de 2,3-dihidrobenzofuranilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.11 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 3H), 6.70-6.58 (m, 3H), 5.08 (d, $J = 7.31$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 8.66$ Hz, 2H), 4.28 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.12 (m, 2H). MS: m/z (MH^+) 428.

EJEMPLO 31

2-[3-(4-Etil-bencil)-1-isopropil-1H-Indol-4-iloxy]-β-D-glucopiranosido

5



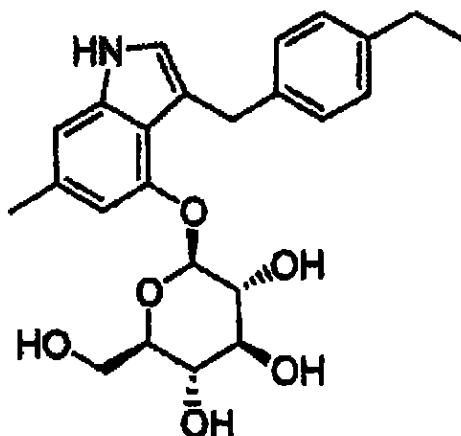
El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del
 ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico, preparada en el paso A del
 10 Ejemplo 1, y el bromuro de 4-etilfenilmagnesio mediante el mismo
 procedimiento descrito en el Ejemplo 23.

^1H RMN (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 7.17 (d, $J = 8.15$ Hz, 2H), 7.07
 (d, $J = 8.16$ Hz, 2H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.07
 (d, $J = 7.21$ Hz, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.34 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J =$
 15 15.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 2.16, 12.1$ Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.54-3.45
 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.59 (c, $J = 7.52$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.54$ Hz, 3H).
 MS: m/z (MH^+) 456.

EJEMPLO 32

20 **2-[3-(4-Etil-bencil)-6-metil-1H-Indol-4-iloxil]-β-D-glucopiranosido**

5



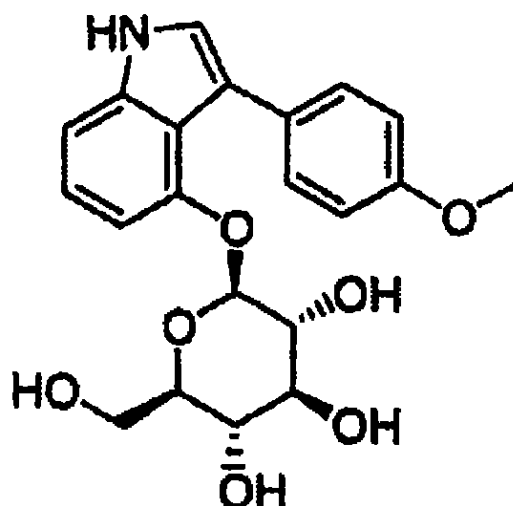
El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-6-metil-indol-1-carboxílico (Ejemplo 9, Parte G) y el bromuro de 4-etilfenilmagnesio mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9.8 (s amplio, 1H), 7.4 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.1 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.1-5.05 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 5$ Hz, 10 Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.55-3.3 (m, 4H), 2.55 (c, $J = 3$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 3$ Hz, 3H).
MS: m/z (M^+) 427.

EJEMPLO 33

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-1H-indol-4-iloxy]-β-D-glucopiranosido

5



A. 4-Benciloxi-3-yodo-1H-indol: A una solución del 4-benciloxi-1H-indol (1.0 g, 4.5 mmoles) en piridina (2.5 mL), se le agregó gota a gota una solución 1.0 M de yodocloruro en diclorometano (5 mL, 5 mmoles) a 0°C. La mezcla se continuó agitando a 0°C durante 15 minutos, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en hielo-agua, se neutralizó con una solución de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (1.2 g, 77%) como un sólido rosa claro.

B. 1-Bencensulfonil-4-benciloxi-3-yodo-1H-indol: Una mezcla de la Parte A (0.35 g, 1 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (0.032 g, 0.1 mmoles) y cloruro de bencensulfonilo (0.22 g, 1.3 mmoles) en hidróxido de sodio acuoso al 25% (2 mL) y benceno (1.6 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió mediante la

adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró in vacuo. El producto crudo (0.49 g, 98%, un sólido blanco) fue puro y se utilizó directamente para el siguiente paso.

5 C. 1-Bencensulfonil-4-benciloxi-3-(4-metoxi-fenil)-1H-indol:

Una solución de la Parte B (0.49 g, 1 mmoles) en dimetoxietano (25 mL), se trató con fluoruro de cesio (0.46 g, 3 mmoles), ácido 4-metoxifenilborónico (0.29 g, 1.5 mmoles) y 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferrocendicloropaladio (II) (73 mg). La mezcla se agitó a 84°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron in vacuo y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (30:100), para proporcionar el compuesto del título (0.26 g, 55%).

10

15 D. 1-Bencensulfonil-3-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-4-ol: Una solución de la Parte C (0.26 g, 0.55 mmoles) en etanol (5 mL) y acetato de etilo (10 mL), se sometió a hidrogenación sobre Pd-C al 10% (0.05 g) bajo H₂ (3.515 kg/cm²) (50 psi) durante 6 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó

20 mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/cloroformo (4:100), para proporcionar el compuesto del título (0.14 g, 67%) como un sólido amarillo.

E. 2-[3-(4-Metoxi-fenil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido:

El compuesto del título se preparó a partir de la Parte D (0.14 g, 0.36 mmoles) mediante el mismo procedimiento como se describió en el Ejemplo 11, Parte C y Parte D.

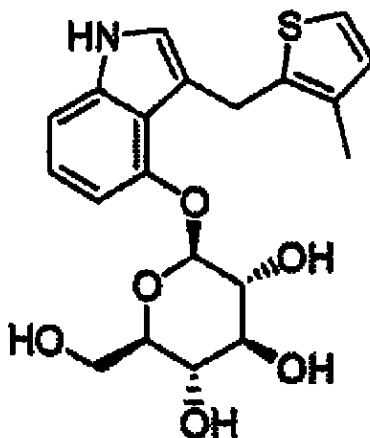
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.63-7.60 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.07 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 4H). MS: m/z (MH⁺) 402.

10

EJEMPLO 34

2-[3-Metil-2-tienil(-1H-indol-4-iloxi)]- β -D-glucopiranosido

15



El compuesto del título se preparó a partir de la dietilamida del ácido 4-benciloxi-3-formil-indol-1-carboxílico, preparada en el paso A del Ejemplo 1, y el cloruro de 3-metil-2-tienilmagnesio mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

20

100

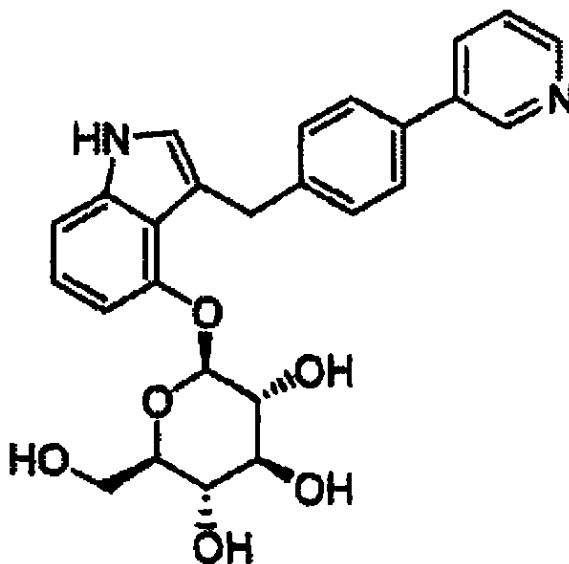
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.04 (d, $J = 5.15$ Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 4.98$ Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 4.72$ Hz, 2H), 3.90 (dd, $J = 1.75, 10.35$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 5.15, 6.77$ Hz, 1H), 3.57-3.35 (m, 5H), 2.21 (s, 3H). MS: m/z (MH $^+$) 406.

EJEMPLO 35

2-[3-(4-Piridin-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxil]- β -D-glucopiranosido

10

15



A. (4-Bromo-fenil)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-metanona: A una mezcla de cloruro de aluminio (7 g, 52.6 mmoles) en diclorometano (400 mL), se le agregó gota a gota una solución de 4-metoxiindol (4.0 g, 27.2 mmoles) en diclorometano (40 mL) a través de un embudo de adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregó lentamente una solución de cloruro de 4-bromobenzoilo (6 g, 27.2 mmoles) en diclorometano

(40 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se evaporó hasta sequedad. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto sólido crudo se precipitó con Et₂O y se recolectó mediante filtración. Los sólidos se diluyeron con MeOH y se filtraron lavando con varias porciones de MeOH. El filtrado metabólico se evaporó in vacuo y se sometió (EtOAc:Hexano; 1:2) para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, 12%).

10 B. (1-Bencensulfonil-4-metoxi-1H-indol-3-il)-(4-bromo-fenil)-metanona: Una mezcla del compuesto preparado en el paso previo (1 g, 3.0 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (0.098 g, 0.3 mmoles) y NaOH acuoso al 25% (16 mL) en benceno (16 mL), se agitó vigorosamente durante la adición de cloruro de sulfonilo (0.75 g, 4.2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con H₂O (60 ml) y se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron in vacuo para proporcionar el compuesto del título (1.3 g, 91%).

20 C. 1-Bencensulfonil-3-(4-bromo-bencil)-4-metoxi-1H-indol: Se agregó borohidruro de sodio en porciones (2.3 g, 55.3 mmoles) durante un periodo de 30 minutos a ácido trifluoroacético (65 mL) preenfriado en un matraz a 0°C. A esta mezcla se le agregó una solución del compuesto preparado en la Parte B (1.3 g, 2.8 mmoles) en CH₂Cl₂ (60 mL) a través de un

embudo de adición. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se enfrió en un baño de hielo y se le agregó H₂O (100 mL). Se agregó hidróxido de sodio (solución al 25%, 100 mL) hasta un pH básico. Se agregó diclorometano (150 mL), y las capas se separaron. La capa
5 acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Hexano:EtOAc; 4:1), para proporcionar el compuesto del título (0.81 g, 60%).

D. 1-Bencensulfonil-4-metoxi-3-(4-piridin-3-il-bencil)-1H-indol:

10 Una mezcla del compuesto preparado en la Parte B (0.45 g, 0.98 mmoles), ácido 3-piridilborónico (0.21 g, 1.5 mmoles), fluoruro de cesio (0.45 g, 2.96 mmoles) y PdCl₂(dppf)₂ (0.072 g, 0.099 mmoles) en éter dimetilico de etilenglicol (2.5 mL), se agitó a 72°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O y EtOAc, y se filtró a
15 través de CELITE™. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Hexano; EtOAc; 3:2), para proporcionar el compuesto del título (0.31 g, 69%).

E. 1-Bencensulfonil-3-(4-piridin-3-il-bencil)-1H-indol-4-ol: Una
20 mezcla del compuesto (0.31 g, 0.68 mmoles), preparada en la Parte D, en diclorometano (20 mL), se enfrió a -78°C, y se agregó lentamente tribromuro de bromo (solución 1 M en CH₂Cl₂; 3.4 mL, 3.4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, a continuación se calentó

lentamente hasta una temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se agregó gota a gota una solución 1 M de HCl (5 mL), seguido por H₂O con hielo (50 mL). El cloruro de metileno se eliminó bajo presión reducida y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.20 g, 67%).

F. 2-[3-(4-Piridin-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido: A una solución de la Parte E (0.18 g, 0.41 mmoles) en acetona (1 mL), se le agregó carbonato de potasio (0.28 g, 2.1 mmoles), seguido por la adición de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo (0.34 g, 8.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregaron otros 2 equivalentes de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregaron agua y EtOAc, y la mezcla se filtró a través de CELITE™. El filtrado se lavó con agua, a continuación con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:Acetona; 20:1), para proporcionar el producto puro. Este producto se disolvió en EtOH (5 mL) y se agregó KOH acuoso al 50% (mL). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 75°C durante 1 hora, se agregó H₂O y la mezcla acuosa se neutralizó cuidadosamente con HCl al 10% a pH 9. El EtOH se eliminó bajo presión reducida y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. El

residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílica, eluyendo con metanol/cloroformo (10:100), para proporcionar el compuesto del título (9.1 mg, rendimiento del 30%).

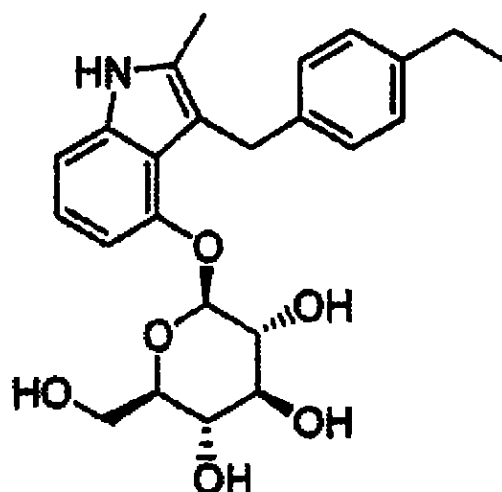
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s amplio, 1H), 8.48 (s
5 amplio, 1H), 8.06 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 7.63-7.41 (m, 5H) 7.00 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.51-4.46 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.35-4.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.89-3.85 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 3.69-3.63 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.54-3.36 (m, 4H). MS: m/z (MH^+) 463.

10

EJEMPLO 36

2-[3-(4-Etil-bencil)-2-metil-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido

15



20

A. N-(3-Metoxi-2-metil-fenil)-acetamida: 1-Metoxi-2-metil-3-nitro-benceno (0.5 g, 6 mmoles) y anhídrido acético (1.14 g, 12 mmoles) se disolvieron en 48 mL de ácido acético. La mezcla se sometió a hidrogenación

106
105

sobre Pd-C al 10% (0.12 g) bajo H_2 (0.984 kg/cm²) (14 psi) durante 24 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró in vacuo. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ saturado y salmuera. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, los
5 solventes se eliminaron y el producto (1.0 g, 99%) se cristalizó en éter dietílico como un sólido blanco.

B. 4-Metoxi-2-metil-1H-indol: Una mezcla de la Parte A (0.72 g, 4 mmoles) y amida de sodio (0.39 g, 10 mmoles) en N,N-dietilanilina (1 mL), se calentó a 210°C durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó a
10 210°C durante 20 minutos, se enfrió a 90°C, y se descompuso con etanol (0.5 mL) y agua (1.5 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano
15 (10:100), para proporcionar el compuesto del título (0.19 g, 30%).

C. 3-(4-Etil-bencil)-4-metoxi-2-metil-1H-indol: Una solución de la Parte B (0.19 g, 1.17 mmoles) y 4-etilbenzaldehído (0.20 g, 1.5 mmoles) en diclorometano (6 mL) se agregó en gotas a una solución de TFA (0.2 g, 1.8 mmoles) y trietilsilano (0.41 g, 3.51 mmoles) en diclorometano (2 mL). La
20 reacción se verificó mediante TLC hasta que se determinó que estaba completa (20 minutos), a continuación se basificó a pH 8-9 con NaOH (1 M) y se repartió entre diclorometano y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron in vacuo y se

purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/hexano (20:100), para proporcionar el compuesto del título (0.20 g, 61%).

D. 1-Bencensulfonil-3-(4-etil-bencil)-4-metoxi-2-metil-1H-

5 indol: Una mezcla del compuesto como se preparó en la Parte C (0.25 g, 0.9 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (0.032 g, 0.1 mmoles) y cloruro de bencensulfonilo (0.22 g, 1.3 mmoles) en hidróxido de sodio acuoso al 25% (2 mL) y benceno (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de agua, y se extrajo con
10 acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/hexano (10:100), para proporcionar el compuesto del título (0.10 g, 27%) como un aceite amarillo.

15 E. 1-Bencensulfonil-3-(4-etil-bencil)-2-metil-1H-indol-4-ol: A una solución de la Parte D (0.10 g, 0.24 mmoles) en diclorometano (5 mL), se le agregó una solución 1.0 M de tribromuro de boro (1 mL, 1 mmoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, a continuación se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas.
20 Se agregó gota a gota una solución de HCl 1 M (1 mL), seguido por H₂O con hielo (10 mL). El cloruro de metileno se eliminó bajo presión reducida, y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (25:100), para proporcionar el compuesto del título (0.06 g, 64%) como un sólido marrón claro.

F. 2-[3-(4-Etil-bencil)-2-metil-1H-indol-4-iloxi]-β-D-

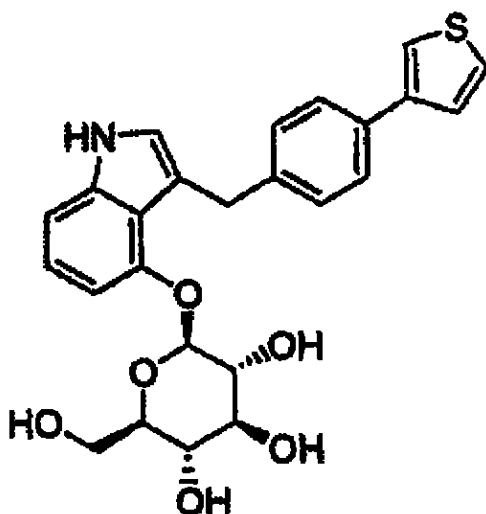
5 glucopiranósido: El compuesto del título se preparó a partir de la Parte E como se describió en el Ejemplo 11, Parte C y D.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.11 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.92 Hz, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 7.36, 1.06 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 2.15, 12.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 5.70, 12.1 Hz, 1H), 3.44-3.36 (m, 4H), 2.56 (c, J = 7.38 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.66 Hz, 3H). MS: m/z (MH⁺) 414. MS: m/z (MH⁺) 428.

EJEMPLO 37

15 **2-[3-(4-Tiofen-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido**

20



El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 35, sustituyendo el ácido 3-piridilborónico en la Parte D con el ácido 3-tiofinilborónico.

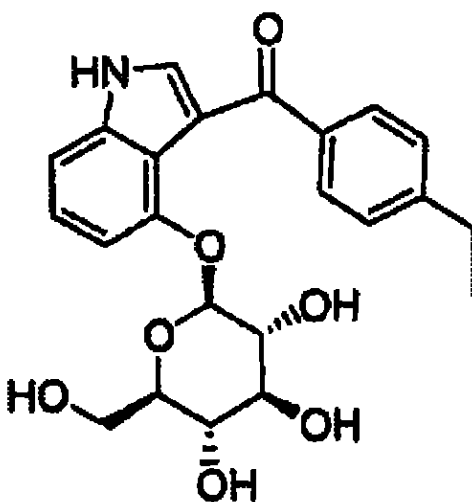
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.55 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.12 (d, $J = 7.06$ Hz, 1H), 4.47-4.29 (dd, $J = 15.98$ Hz, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.73-3.35 (m, 5H). MS: m/z (MH^+) 468.

EJEMPLO 38

10

2-[3-(4-Etilbenzoil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido

15



A. (4-Etil-fenil)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-metanona: A una mezcla de cloruro de aluminio (0.18 g, 1.36 mmoles) en diclorometano (15 mL), se le agregó gota a gota una solución de 4-metoxiindol (2.0 g, 13.6 mmoles) en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y se agregó lentamente una solución de cloruro

de 4-etilbenzoilo (2.29 g, 13.6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexano/EtoAc, 4:1), para proporcionar el compuesto del título (0.24 g, 6%).

B. 3-(4-Etilbenzoil)-1H-indol-4-ol: A una solución de la Parte A (0.29 g, 1.04 mmoles) en diclorometano (10 mL), se le agregó una solución 1.0 M de tribromuro de boro (3.8 mL, 4.16 mmoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, a continuación se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó gota a gota una solución 1 M de HCl (10 mL), seguido por H₂O con hielo (10 mL). El cloruro de metileno se eliminó bajo presión reducida y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se lavó con éter y se filtró. La solución de éter se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.085 g, 30%).

C. 2-[3-(4-Etilbenzoil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido: A una solución de la Parte B (0.08 g, 0.302 mmoles) en MeOH (5 mL), se le agregó hidróxido de litio (0.08 g, 3.32 mmoles), y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, la solución se evaporó hasta sequedad. Se agregó bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo

(0.62 g, 1.51 mmoles) después de diluir el residuo en DMF (5 mL). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se agregaron carbonato de potasio (.41 g, 2.97 mmoles) y MeOH (5 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se vertió en agua (20 mL), y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se agregó éter y el extracto orgánico se lavó con agua (4 x 50 mL) y salmuera. El extracto combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol, 97:3), para proporcionar el compuesto del título (0.008 g, 6%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.09, 2H), 7.40 (d, J = 7.89, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.65 (d, J = 7.47, 1H), 5.47 (d, J = 9.09, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 2.77 (c, J = 7.47, 2H), 1.30 (t, J = 7.59, 3H). MS: m/z (MH⁺) 428.

F. Ejemplos Biológicos

EJEMPLO 1

Materiales y Métodos

Clonación de los ADNc de SGLT1 humano y de SGLT2 humano y construcción del vector de expresión de mamífero: El ADNc de SGLT1 humano (Genbank M24847) se clonó del intestino delgado humano. El ADNc

de SGLT2 humano (Genbank M95549) se clonó de riñón humano. Ambos ADNc completos se subclonaron en ADNpc y se secuenciaron para verificar la integridad del constructo.

5 Generación de las células CHO-K1 que expresan de manera estable el SGLT1 humano o el SGLT2 humano: La transfección de las células CHO-K1 se realizó utilizando el reactivo DMRIE-C (Life Technologies, Gaithersburg, MD). Los transfectantes se seleccionaron entonces en la presencia del antibiótico G418 (Gibco-BRL, Grand Island, NY) a 400 µg/ml. Las clonas individuales se caracterizaron entonces utilizando el ensayo
10 funcional descrito a continuación.

Ensayo basado en las células para el transporte de la glucosa dependiente del sodio: Las líneas celulares que expresan de manera estable el SGLT1 o el SGLT2 humano se utilizaron entonces para el análisis funcional de la captación de glucosa dependiente del Na⁺. Brevemente, las células se
15 emplacaron a una densidad de 65,000 células por pozo en una placa de 96 pozos y se dejaron crecer durante 48 horas. Las células se lavaron posteriormente una vez con Amortiguador de Ensayo (HEPES 50 mM pH 7.4, Tris 20 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1 mM y NaCl 137 mM) y se trataron con el compuesto en la ausencia o presencia de NaCl durante 15
20 minutos. Las células se marcaron a continuación con ¹⁴C-α-metilglucopiranosido (AMG, Sigma, St. Louis, MO), un análogo de la glucosa no metabolizable específico para los transportadores de la glucosa dependientes del sodio, como se describió previamente (Peng, H. y Lever J.

E. Post- transcriptional regulation of Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) gene expression in LLC-PK1 cells. J Biol Chem 1995; 270: 20536-20542.).

Después de 2 horas las células marcadas se lavaron tres veces con PBS enfriado con hielo. Después de la aspiración, las células se solubilizaron
5 utilizando Microscint 20 (Packard, Meriden, CT) y la captación de ¹⁴C-AMG dependiente del Na⁺ se cuantificó midiendo la radiactividad. Las placas se contaron en un TopCount (Packard, Meriden, CT). Los resultados se reportaron como el % de inhibición o volumen de CI₅₀ de un experimento representativo. La variabilidad para el ensayo funcional estuvo típicamente
10 dentro del 20 %.

EJEMPLO 2

Ensayo in vivo para la eficacia

15 Se obtuvieron ratas Gordas Diabéticas Zucker (ZDF) macho (7-8 semanas) de Charles River. Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad en una sala con temperatura controlada. Se les dio a los animales acceso ad libitum al alimento (dieta estándar para roedor Purina 5008) y agua. Los animales ayunaron durante 12 horas antes del inicio del
20 experimento. En la mañana del experimento, se les administró a los animales el vehículo (0.5 % de metilcelulosa) o el compuesto mediante alimentación con sonda (1 ml/kg). Después de una hora, los animales recibieron una exposición con glucosa oral (4 ml/kg de una solución al 50%) y se colocaron

de inmediato en jaulas para el metabolismo. Se les dio a los animales libre acceso a agua y la orina se recolectó durante 4 horas. La glucosa urinaria se cuantificó utilizando el Reactivo Trinder (Sigma).

5

EJEMPLO 3**Efectos en la glucosa en plasma, insulina en plasma, triglicéridos en plasma, ácidos grasos libres en plasma, peso del hígado y peso corporal**

Para examinar el efecto de un inhibidor de SGLT en combinación con un agonista de RXR, se trataron ratones db/db hembra (6-7 semanas de edad/Jackson Labs, ME) diariamente durante 11 días con vehículo (0.5% de metilcelulosa), un agonista de RXR (0.1-10 mpk(mg/kg)), un inhibidor de SGLT (100 mpk), o un agonista de RXR más el inhibidor de SGLT. Los ratones (n=8 animales/grupo) recibieron los compuestos de prueba o el vehículo mediante alimentación con sonda oral en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal. El peso corporal se registró en el día 1, antes de la dosificación, y en los días 4, 8 y 11. Dieciocho horas después de la dosis final, los ratones se pesaron y se anestesiaron con CO₂/O₂ (70:30). Los ratones se sangraron a continuación mediante punción del seno retroorbital en tubos de polipropileno de 2 mL, heparinizados, en hielo. Las muestras de plasma se probaron a continuación para la glucosa, insulina, triglicéridos y ácidos grasos libres. Los hígados se extirparon, se pesaron y se congelaron.

Los inhibidores de SALT y los agonistas de RXR tienen diferentes mecanismos de acción. El control glucémico mejorado, medido como una disminución en la glucosa en plasma, insulina en plasma, ácidos grasos libres en plasma o triglicéridos en plasma o una combinación de los mismos, puede observarse a concentraciones menores de un agonista de RXR cuando se da en combinación con un inhibidor de SGLT. Por lo tanto, un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de dosis-respuesta para el efecto de un agonista de RXR en los parámetros anteriores, puede volverse evidente. Además, la ganancia del peso observada después del tratamiento con los agonistas de RXR es menos pronunciada cuando se dan con el inhibidor de SGLT, puesto que el fomento de los inhibidores de SALT de la excreción de urinaria de la glucosa y la pérdida de calorías del cuerpo se demuestra por la reducción en el peso o la ganancia de peso. También, puesto que los inhibidores de SALT fomentan la diuresis leve, el edema (y la ganancia de peso edematosa) observado comúnmente después del tratamiento con los agonistas de RXR puede ser menos pronunciado o estar ausente. Una reducción en la cantidad de un agonista de RXR necesaria para alcanzar la eficacia, a su vez, mejora el perfil de efectos laterales. Los efectos laterales disminuidos pueden incluir condiciones tales como hígado graso, peso incrementado del hígado, ganancia de peso corporal, ganancia de peso del corazón, hipertrofia cardíaca, hepatohipertrofia, hipoglucemia y hepatotoxicidad, o cualquier combinación de los mismos.

EJEMPLO 4

Efectos en la glucosa en plasma, HbA1c, hematocrito, insulina en plasma, triglicéridos en plasma, ácidos grasos libres en plasma, colesterol total, HDL, niveles del fármaco en plasma, peso del hígado, peso del corazón, contenido de grasas y peso corporal

Para examinar el efecto de un inhibidor de SGLT en combinación con un agonista de RXR, se trataron ratas ZDF macho (6 semanas de edad/GMI) diariamente durante 28 días con vehículo (0.5% de metilcelulosa), un agonista de RXR (0.1 mpk-10 mpk), un inhibidor de SGLT (3-100 mpk), o un agonista de RXR más un inhibidor de SGLT. Las ratas (n=8 animales/grupo) recibieron los compuestos de prueba o el vehículo mediante alimentación con sonda oral en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal. El peso corporal se registró en el día 1, antes de la dosificación y dos veces a la semana durante el estudio. En el día antes de la dosis final, los animales ayunaron durante la noche. Una hora después de la dosis final, las ratas se pesaron y anestesiaron con CO₂/O₂ (70:30). A continuación, las ratas se sangraron mediante punción del seno retroorbital en tubos de polipropileno de 2 mL, heparinizados, en hielo. Las ratas recibieron una exposición a la glucosa (2 g/kg p. o) y se colocaron en jaulas para el metabolismo para la recolección de la orina (4 horas). A continuación se sacrificaron los animales y se extirparon las almohadillas de grasa epididimal, los hígados y los corazones, se pesaron y congelaron para el examen histológico. Las

muestras en plasma se probaron a continuación para la glucosa, HbA1c, insulina, hematocrito, niveles de fármaco en plasma, colesterol total, HDL, ácidos grasos libres y triglicéridos. El volumen de la orina y la glucosa urinaria, las proteínas, osmolaridad, electrolitos (Na, K, Cl), BUN y creatinina se midieron.

Los inhibidores de SALT y los agonistas de RXR tienen diferentes mecanismos de acción. El control glucémico mejorado, medido como una disminución en la glucosa en plasma, HbA1c, insulina en plasma o triglicéridos en plasma o una combinación de los mismos, puede observarse a concentraciones menores de los agonistas de RXR cuando se dan en combinación con un inhibidor de SGLT. Por lo tanto, un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de dosis-respuesta para el efecto de los agonistas de RXR en los parámetros anteriores, puede volverse evidente. Además, la ganancia del peso observada después del tratamiento con los agonistas de RXR es menos pronunciada cuando se dan con el inhibidor de SGLT, puesto que el fomento de los inhibidores de SALT de la excreción de urinaria de la glucosa y la pérdida de calorías del cuerpo se demuestra por la reducción en el peso o la ganancia de peso. También, puesto que los inhibidores de SALT fomentan la diuresis leve, el edema (y la ganancia de peso edematosa) observado comúnmente después del tratamiento con los agonistas de RXR puede ser menos pronunciado o estar ausente. Esto puede demostrarse por una reducción en el incremento inducido por el agonista de RXR en el peso del corazón. Una reducción en la cantidad de un agonista de RXR necesaria

para alcanzar la eficacia, a su vez, mejora el perfil de efectos laterales. Los efectos laterales disminuidos pueden incluir condiciones tales como hígado graso, peso incrementado del hígado, ganancia de peso corporal, ganancia de peso del corazón, hipertrofia cardíaca, hepatohipertrofia, hipoglucemia y

5 hepatotoxicidad, o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos anteriores también pueden mostrar que la administración oral de un inhibidor de SGLT en combinación con un agente antidiabético tal como un modulador de RXR, mejora el estado de otros marcadores de la diabetes mellitas, incluyendo los niveles de la hemoglobina

10 glucosilada (Hgb A1C). Particularmente, la administración oral de un inhibidor de SGLT en combinación con uno o más agentes antidiabéticos puede reducir el peso corporal o la ganancia de peso corporal, así como el peso del hígado o la ganancia de peso del hígado, en comparación con la administración de uno o más agentes antidiabéticos solos.

15 Así, para tratar la diabetes, particularmente la diabetes mellitas del Tipo II, o el Síndrome X, puede emplearse un compuesto de Fórmula (I), en combinación con uno o más agentes antidiabéticos que incrementen la sensibilidad a la insulina, que comprende administrar dosis orales repetidas del compuesto de fórmula I en el intervalo de aproximadamente 25 a 1000 mg

20 una vez o dos veces a la semana y dosis repetidas de un agente o agentes antidiabéticos a dosificaciones efectivas conjuntas. La dosificación efectiva conjunta para los agentes antidiabéticos tales como los agonistas de RXR descritos en la presente, puede determinarse fácilmente por aquellos con

experiencia en la técnica, basándose en los lineamientos de dosificación estándar. En particular, tal administración combinada puede ser efectiva para lograr la reducción del peso corporal, ganancia de peso corporal, peso del hígado o ganancia de peso del hígado en un sujeto.

- 5 Además puede utilizarse un método que comprende (a) administrar a un sujeto una cantidad efectiva conjunta de un inhibidor de la reabsorción de la glucosa; y (b) administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un agente antidiabético, para reducir el peso corporal, la ganancia de peso corporal, o el peso del hígado en un sujeto en necesidad del mismo,
- 10 en donde la administración combinada puede ser en cualquier orden y las cantidades efectivas conjuntas combinadas, proporciona el efecto terapéutico deseado.

- También, puede utilizarse un método que comprende (a) administrar a un sujeto una cantidad efectiva conjunta de un inhibidor de la reabsorción de la glucosa; y (b) administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un agente antidiabético, para controlar el peso corporal, la ganancia de peso corporal, el peso del hígado o la ganancia de peso del hígado del sujeto que tiene diabetes, el Síndrome X, o síntomas o complicaciones asociados, en donde la administración combinada puede ser
- 15 en cualquier orden y las cantidades efectivas conjuntas combinadas proporcionan el efecto terapéutico deseado.
- 20

Las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden determinarse fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica, y variarán

con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular siendo tratado, incluyendo el sexo, la edad, el peso, la dieta del paciente, el tiempo de 5 administración y las enfermedades concomitantes, resultarán en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos proporcionados para propósitos de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las 10 variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales, puesto que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

CUADRO 3

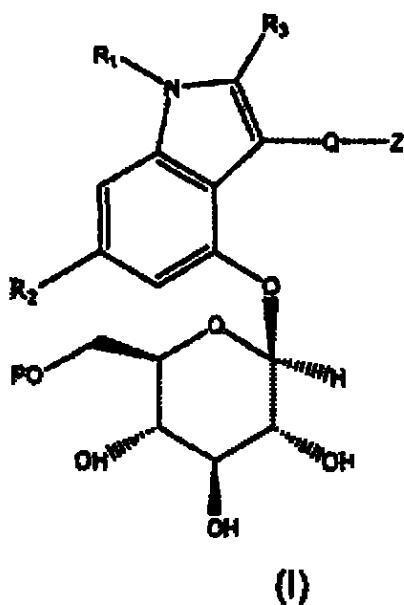
	EJEMPLO #	CHOK-SGLT1 CI50 (uM)	CHOK-SGLT2 CI50 (uM)
15	1	0.148	0.020
	3	0.195	0.062
	4	0.823	0.098
	5	3.38	0.146
	6	1.06	0.1497
	7	0.56	0.142
	10	2.73	0.376
	8	1.34	0.183
	9	46% inh. @ 10 µM	50% inh. @ 1 µM
20	22	1.12	0.118
	23	69% inh. @ 10 µM	1.22
	24	79% inh. @ 10 µM	0.202
	27	1.31	0.026
	25	49% inh. @ 10 µM	0.100

	15	3.88	0.053
	16	42% inh. @ 10 μ M	0.067
	11	1.81	0.024
	12	0	0.66
	13	0	0.65
	14	71 % inh. @ 10 μ M	0.206
	32	30% inh. @ 10 μ M	0.117
	31	0	5.11
5	17	3.2	0.049
	18	49% inh. @ 10 μ M	0.088
	19	63% inh. @ 10 μ M	0.101
	20	35% inh. @ 10 μ M	0.114
	35	1.12	0.133
	26	0	0.42
	28	58% inh. @ 10 μ M	0.346
	34	27% inh. @ 10 μ M	5.04
	29	68% inh. @ 10 μ M	0.26
	30	30% inh. @ 10 μ M	1.87
10	33	0	37% inh. @ 10 μ M
	2	1.36	0.158
	21	43% inh. @ 10 μ M	1.43
	36	16% inh. @ 10 μ M	52% inh. @ 10 μ M
	37	1.89	0.034
	38	7% inh. @ 10 μ M	22% inh. @ 10 μ M

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de fórmula (I)

10



15

en donde R_1 es H, alquilo de C_{1-4} , o $R_4R_5N-(CO)-$; cada uno de R_4 y R_5 es, de manera independiente, alquilo de C_{1-5} ; R_2 es H, F, Cl o alquilo de C_{1-4} ; R_3 es H o alquilo de C_{1-4} , con la condición de que cuando R_3 es alquilo de C_{1-4} , entonces R_2 es H; Q es $-C=O-$, o $-(CH_2)_n-$, en donde $n = 0, 1$ ó 2 ; P = H, acilo de C_{1-7} , o (alcoxi de C_{1-6})carbonilo; Z está sustituida o no sustituida, y se selecciona de cicloalquilo de C_{3-7} , fenilo, un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S, un biarilo, un biciclilo fusionado o un heterobiciclilo fusionado de 9 ó 10

20

miembros, en donde el heterobiciclilo fusionado tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, O y S; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R_1 es H.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R_2 es H, metilo o etilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque Q es $-(CH_2)_n-$ y n es 1 ó 2.

10 5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque Z está no sustituida o está sustituida de manera independiente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de alcoxi de C_{1-4} , fenoxi, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-8} , halo, hidroxilo, ciano, amino, alquiltio de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} ,
15 alquilsulfinilo de C_{1-4} , aminoalquilo de C_{1-4} , mono y di-(alquil de C_{1-4})amino, fenilo, alquilaminosulfonil de C_{1-4} (SO_2NHR), amino-(alquilsulfonil de C_{1-4}) ($NHSO_2R$), dialquilaminosulfinil de C_{1-4} ($SONHRR$), alquilamido de C_{1-4} ($NHCOR$), alquilcarbamido de C_{1-4} ($CONHR$), y heterociclilo de 5-6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de manera
20 independiente de N, S y O; y en donde los sustituyentes en Z pueden sustituirse además, de manera independiente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , halo, hidroxilo, ciano, amino, mono o dialquilamino de C_{1-4} y alquiltio de C_{1-4} .

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z se selecciona de fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-disustituido, benzhidrilo, tiofeno sustituido o no sustituido, biarilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, piridilo 4-sustituido, benzo[b]tienilo, cromanilo, benzotiofenilo, indanilo y naftilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque Z está no sustituida o sustituida con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de metoxi, etoxi, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, butilo e isopropilo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es bifenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 4-(2-tienil)fenilo, 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, 2-(5-fenil)tiofenilo, (4-etil)fenilo, (4-propil)fenilo, (4-metoxi)fenilo, dihidrobenzofuran-5-ilo o dihidrobenzofuran-6-ilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁ es H; y R₂ es H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Q es -(CH₂)_n; n es 1 ó 2; y R₂ es H, metilo o etilo.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque P es H, acilo de C₁₋₃ o (alcoxi de C₁₋₃)carbonilo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque R₁ es H; R₂ es H, metilo o etilo; Q es -(CH₂)_n- y

n es 1 ó 2; y Z es fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-disustituido, benzhidrilo, tiofeno sustituido o no sustituido, biarilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, piridilo 4-sustituido, benzo[b]tienilo, cromanilo, benzotiofenilo, indanilo y naftilo.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R₁ es H; R₂ es H, metilo o etilo; en donde Z es fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-disustituido, benzhidrilo, tiofeno sustituido o no sustituido, biarilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, piridilo 4-sustituido, benzo[b]tienilo, cromanilo, benzotiofenilo, indanilo y naftilo; y Z está no
10 sustituida o sustituida con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de metoxi, etoxi, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, butilo e isopropilo.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de 2-{3-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-{3-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-etil]-1-metil-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-{3-[2-(4-Metoxi-fenil)etil]-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-{3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-{3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi}-6-O-metoxycarbonil-β-D-glucopiranósido; 2-{3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi}-6-O-etoxycarbonil-β-D-glucopiranósido; 2-{3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi}-6-O-hexanoil-β-D-glucopiranósido; 2-{3-(4-Metil-bencil)-1H-indol-4-iloxi}-β-D-glucopiranósido; 2-(3-Bifenil-4-ilmetil-1H-indol-4-iloxi)-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Metilsulfanil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-6-metil-1H-

indol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Tiofen-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; y 2-[3-(4-Piridin-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque se selecciona de 2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi]-6-O-acetil- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(2-Naftalen-2-il-etil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-[2-(4-Etoxi-
10 fenil)-etil]-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(3-Fluoro-4-metil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Propil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Isopropil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(2-Fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Metoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Fenoxi-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Cloro-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-(3-Naftalen-2-ilmetil-1H-indol-4-iloxi)- β -D-glucopiranosido y 2-[3-(4-Etil-bencil)-2-metil-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido.

20 16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de: 2-[3-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[1-Dietilcarbamoil-3-(4-metoxi-bencil)-1H-

indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1-isopropil-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-Metil-2-tienil(-1H-indol-4-iloxi)- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido y 2-[3-(4-Etilbenzoil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido y 2-[3-(4-Metoxi-fenil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de 2-[3-(4-Ciclopropil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido, 2-[3-4-Pirazol-1-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido, 2-[6-Cloro-3-(4-etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido, 2-[3-(4-Etil-bencil)-6-fluoro-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido, 2-[3-(5-Etil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido, 2-[3-(5-Propil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido y 2-[3-(5-Fenil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de: 2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1-metil-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(3-Fluoro-4-metil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Metilsulfanil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-6-metil-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Metil-bencil)-1H-indol-4-

iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-
 glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-metoxicarbonil- β -D-
 glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-etoxicarbonil- β -D-
 glucopiranosido; 2-[3-(4-Propil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-
 5 (3-(4-Tiofen-3-il-bencil)-1H-indol-4-iloxi)- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-
 Ciclopropil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Pirazol-1-il-
 bencil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[6-Cloro-3-(4-etil-bencil)-1H-
 indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-6-fluoro-1H-indol-4-iloxi]-
 β -D-glucopiranosido; 2-[3-(5-Etil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-
 10 glucopiranosido y 2-[3-(5-Fenil-tiofen-2-ilmetil)-1H-indol-4-iloxi]- β -D-
 glucopiranosido.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque se selecciona de 2-[3-[2-(2,3-Dihidro-
 benzofuran-5-il)-etil]-1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-
 15 1H-indol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-Etil-bencil)-1H-indol-4-iloxi]-6-O-
 etoxicarbonil- β -D-glucopiranosido; y 2-(3-(4-Tiofen-3-il-bencil)-1H-indol-4-
 iloxi)- β -D-glucopiranosido.

20.- Una composición farmacéutica, caracterizada además
 porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6,
 20 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19.

21.- Una composición farmacéutica, caracterizada además porque comprende un compuesto seleccionado de conformidad con la reivindicación 18 ó 19.

5 22.- Un método para tratar la diabetes en un mamífero, el método está caracterizado además porque comprende administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento, una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18 ó 19.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado además porque la diabetes es diabetes del tipo II.

10 24.- Un método para disminuir la glucosa en suero en un mamífero, el método está caracterizado además porque comprende administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento, una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18 ó 19.

15 25.- Un método para tratar la tolerancia disminuida a la glucosa en un mamífero, el método está caracterizado además porque comprende administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18 ó 19.

20 26.- Un método para tratar o inhibir la tolerancia disminuida a la glucosa en un mamífero, el método está caracterizado además porque comprende administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento, una

cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18 ó 19.

27.- Un método para reducir el índice de masa corporal, el peso corporal o el porcentaje de grasa corporal en un mamífero, el método está
5 caracterizado además porque comprende administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento, una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18 ó 19.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque la reducción del índice de masa corporal es un
10 método para tratar la obesidad o una condición de sobrepeso.

29.- Un método para tratar la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados con los mismos en un sujeto, que comprende (a) administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un compuesto de fórmula (I); y (b) administrar al sujeto una cantidad efectiva
15 conjunta de un agente antidiabético, la administración combinada es en cualquier orden y las cantidades efectivas conjuntas proporcionan el efecto terapéutico deseado.

30.- Un método para tratar la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados con los mismos en un sujeto, que
20 comprende (a) administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un compuesto de fórmula (I); y (b) administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un segundo agente antidiabético, la administración combinada es

en cualquier orden y las cantidades efectivas conjuntas proporcionan el efecto terapéutico deseado.

31.- El método de conformidad con la reivindicación 29 ó 30, caracterizado además porque la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o
5 complicaciones asociados con los mismos se seleccionan de IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 29 ó 30,
10 caracterizado además porque la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados con los mismos es IDDM.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 29 ó 30, caracterizado además porque la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados con los mismos es NIDDM.

15 34.- El método de conformidad con la reivindicación 29 ó 30, caracterizado además porque la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados con los mismos es IGT o IFG.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 29 ó 30, caracterizado además porque comprende administrar al sujeto una cantidad
20 efectiva conjunta de un tercer agente antidiabético.

36.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque el tercer agente antidiabético se selecciona de

(aa) insulinas, (bb) análogos de la insulina; (cc) moduladores de la secreción de la insulina, y (dd) secretagogos de la insulina.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 29 ó 30, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un inhibidor del
5 SGLT.

38.- El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un inhibidor del SGLT1.

39.- El método de conformidad con la reivindicación 37,
10 caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un inhibidor del SGLT2.

40.- El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I) o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o
15 mezcla racémica del mismo, éster, forma de profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41.- El método de conformidad con la reivindicación 29 ó 30, caracterizado además porque la cantidad efectiva conjunta de un inhibidor del SGLT es de aproximadamente 10 a 1000 mg.

20 42.- El método de conformidad con la reivindicación 29 ó 30, caracterizado además porque la cantidad efectiva conjunta de un inhibidor del SGLT es una cantidad suficiente para reducir la excursión de la glucosa en plasma después de una comida.

43.- Un método para inhibir el inicio de la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas o complicaciones asociados con los mismos en un sujeto, el método comprende (a) administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un compuesto de fórmula (I); y (b) administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un segundo agente antidiabético, la administración combinada es en cualquier orden y las cantidades efectivas conjuntas proporcionan el efecto terapéutico deseado.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque el inicio es del estado prediabético al NIDDM.

45.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un segundo agente antidiabético, y un portador farmacéuticamente aceptable.

46.- Un procedimiento para formular una composición farmacéutica, que comprende formular juntos un compuesto de fórmula (I), un segundo agente antidiabético y un portador farmacéuticamente aceptable.

47.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar uno o más compuestos de fórmula (I) en combinación con un segundo agente antidiabético para la preparación de un medicamento para tratar una condición seleccionada de IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas.

48.- Un método para inhibir el progreso de una condición prediabética en un sujeto a una condición diabética, que comprende (a) administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un compuesto de fórmula (I); y (b) administrar al sujeto una cantidad efectiva conjunta de un agente antidiabético, la administración conjunta es en cualquier orden y las cantidades efectivas combinadas conjuntas proporcionan el efecto de inhibición deseado.

49.- El método de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque la condición es IGT o IFG.

50.- El método de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque la inhibición de la progresión de una condición prediabética es la prevención de la progresión de la condición prediabética a una condición diabética.

51.- El método de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un inhibidor del SGLT.

52.- El método de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) tiene opcionalmente uno o más grupos protectores hidroxilo o diol, o es un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica, éster, forma de profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Folios 1351/136
targetas
x



137

134

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

FERNANDO B
Firma Responsable

Fecha 20 - JUN - 06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

188
135

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06-59593

Fecha: 11 de julio de 2.006

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997
del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No. 306, obra el poder No.
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V. domiciliado(a) en BEERSE, BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado; 202027

139
136

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA Radicación No. 6 59593
 Trámite 2
 Evento 1
 Actuación 430
 Oficio No.

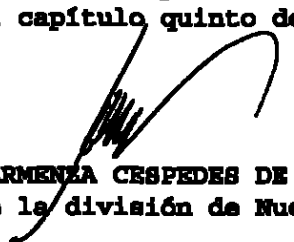
07358

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el(los) inventor(s) al(los) solicitante(s) o a su(s) causante(s) (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpal 13 JUL 2006