

QJ



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

06-59595

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO INDAZOL-O-GLUCOSIDOS SUSTITUIDOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07E 401/04

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
SOLICITANTE
(71)

Nombre **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**
Dirección Turnhoutseweg 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
**REPRESENTANTE
O APODERADO**

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
INVENTORES (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio:

5 Título (54)

INDAZOL-O-GLUCOSIDOS SUSTITUIDOS

6 Clasificación Internacional (51)

C07D 401/04

7 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☐ NO ☒

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses



12 meses



18 meses



otros



Cual _____

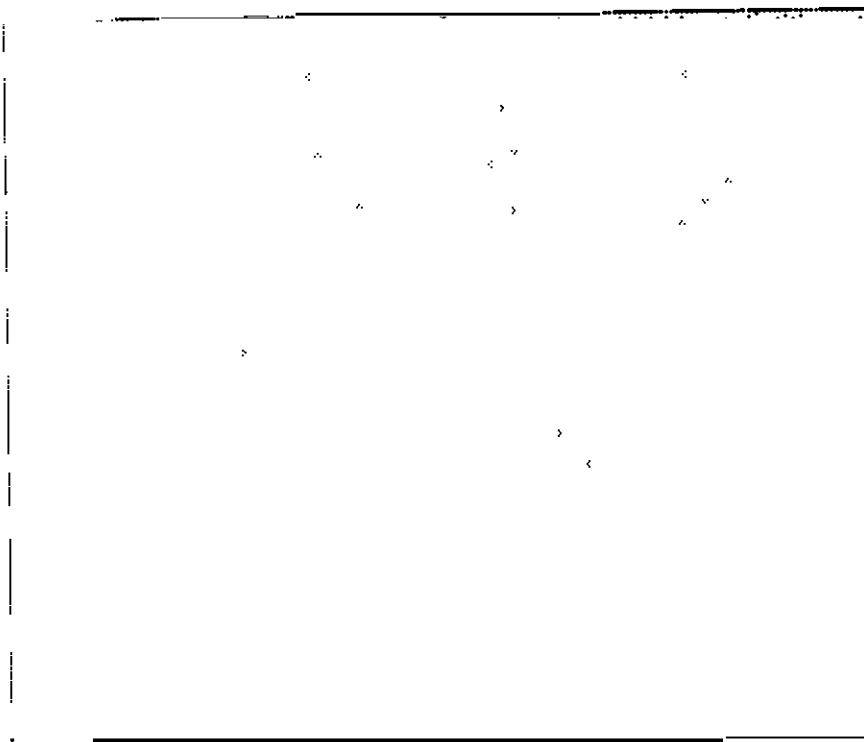
9 Comprobante de pago No.

06- 41.514

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



NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA *Jimena Escobar*

C.C. 39 779 452

T.P. 68.228

As 2970/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-059595- 00000-0000

Fec: 2006-06-20 14:37:51 Dep. 2020 NUECREACIONES

Trz. 2 PATENTES

Eve 1 REGDEPOSITO

Act 411 PRESENTACION . Folios 103 .

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 41,314
FECHA : JUNIO 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

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

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **PATEL, Mona**
(201 Tomahawk Ct, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América);
- 2.) **RYBCZYNSKI, Philip**
(29 Tuscarora Trail, Branchburg, New Jersey 08876, Estados Unidos de América);
- 3.) **URBANSKI, Maud**
(14 McPherson Dr, Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América);
- 4.) **ZHANG, Xiaoyan**
(Livingston Dr, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América).

4

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 " INDAZOL-*O*-GLUCOSIDOS SUSTITUIDOS".

Clase: C07D 401/04


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

b
h**RESUMEN DE LA INVENCION**

Se describen indazol-O-glucósidos sustituidos, composiciones que los contienen y métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento de

5 diabetes y síndrome X.

10

15

20

JJ

PRD2152MX

INDAZOL-O-GLUCOSIDOS SUSTITUIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a indazol-O-glucósidos sustituidos, composiciones que los contienen, y métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de diabetes y síndrome X.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

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

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

15
20

hiperlipidemia e hipertensión que pueden conducir a ceguera, enfermedad renal de etapa final, amputación de extremidades e infarto del miocardio.

La diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de la insulina o NIDDM) es un trastorno metabólico que implica la desregulación del metabolismo de la glucosa y sensibilidad a la insulina alterada. La diabetes mellitus de tipo II generalmente se desarrolla en la etapa adulta y está asociada con la incapacidad del cuerpo para utilizar o hacer suficiente insulina. Además de la resistencia a la insulina observada en los tejidos objetivos, los pacientes que padecen diabetes mellitus de tipo II tienen una deficiencia de insulina relativa —es decir, los pacientes tienen menos que los niveles de insulina predichos para una concentración de glucosa en el plasma dada. La diabetes mellitus de tipo II se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en el plasma persistentemente elevada o hiperglicemia; poliuria; polidipsia y/o hiperfagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión que puede conducir a ceguera, enfermedad renal de etapa final, amputación de extremidades e infarto de miocardio.

El síndrome X, también denominado síndrome de resistencia a la insulina (IRS), síndrome metabólico o síndrome X metabólico, es reconocido en algunos 2% de cateterizaciones coronarias de diagnóstico. A menudo discapacitante, presenta síntomas o factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus de tipo II y enfermedad cardiovascular, incluyendo tolerancia

a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG), hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (v.gr., triglicéridos elevados, HDL baja), hipertensión y obesidad.

La terapia para pacientes con IDDM se ha enfocado
5 consistentemente en la administración de insulina exógena, que se puede derivar de varias fuentes (v.gr., insulina humana, bovina, porcina). El uso de material de especies heterólogas da origen a la formación de anticuerpos anti-insulina que tienen efectos limitantes de actividad y dan por resultado requerimientos progresivos para dosis más grandes a fin de lograr efectos
10 hipoglicémicos deseados.

El tratamiento típico de diabetes mellitus de tipo II se enfoca en el mantenimiento de los niveles de glucosa en la sangre tan cercanos como sea posible con modificación del estilo de vida en relación con la dieta y ejercicio, y cuando es necesario, el tratamiento con agentes anti-diabéticos,
15 insulina o una combinación de los mismos. NIDDM que no puede ser controlada por manejo dietético se trata con agentes antidiabéticos orales.

Aunque la resistencia a la insulina no siempre se trata en todos los pacientes con síndrome X, quienes presentan un estado prediabético (es decir, IGT, IFG), en donde los niveles de glucosa en ayunas puede ser mayor
20 que el normal pero no en el criterio de diagnóstico de diabetes, se trata en algunos países (v.gr., Alemania) con metformin para prevenir diabetes. Los agentes antidiabéticos se pueden combinar con agentes farmacológicos para el tratamiento de las co-morbideces concomitantes (v.gr., antihipertensivos

para hipertensión, agentes hipolipídemicos para lipidemia).

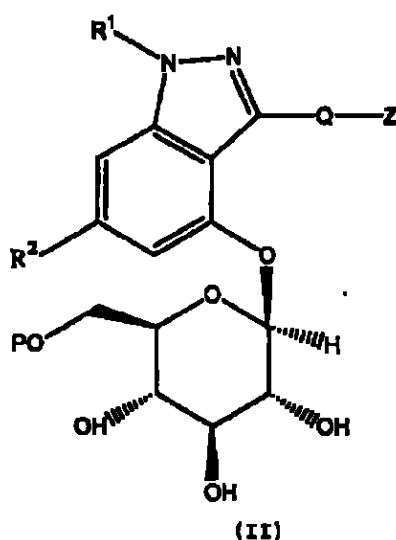
Las terapias de primera línea típicamente incluyen metformin y sulfonilureas así como tiazolidinodionas. La monoterapia con metformin es una elección de primera línea, particularmente para tratar a pacientes con diabetes de tipo II que también son obesos y/o dislipidémicos. La falta de una respuesta apropiada a metformin a menudo es seguida por tratamiento con metformin en combinación con sulfonilureas, tiazolidinodionas o insulina. La monoterapia de sulfonilurea (incluyendo todas las generaciones de fármacos) es también una opción de tratamiento de primera línea común. Otra elección de terapia de primera línea pueden ser tiazolidinodionas. Los inhibidores de alfa-glucosidasa también se usan como terapias de primera y segunda líneas. Los pacientes que no responden apropiadamente a monoterapia antidiabética oral, son combinaciones dadas de los agentes antes mencionados. Cuando no se puede mantener el control glicémico con antidiabéticos orales solos, la terapia con insulina se usa ya sea como una monoterapia, o en combinación con agentes antidiabéticos orales.

Un desarrollo reciente en el tratamiento de hiperglicemia se enfoca en la excreción de glucosa excesiva directamente en la orina. Inhibidores específicos de SGLTs han mostrado incrementar la excreción de glucosa en la orina y reducir los niveles de glucosa en la sangre en modelos de roedores de IDDM y NIDDM.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención está dirigido a compuestos, métodos y composiciones para el tratamiento o profilaxis de diabetes, síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas. De manera más específica, esta invención está dirigida a un método de tratamiento de diabetes o síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas de los mismos, en un sujeto afectado con dicha condición, el método comprendiendo el paso de administrar uno o más inhibidores de reabsorción de glucosa aquí descritos. De conformidad con un aspecto de la invención, dicho método de tratamiento puede comprender además el paso de administrar uno o más agentes antidiabéticos adicionales, tales como un segundo agente antidiabético o un segundo y un tercer agentes antidiabéticos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (II):



en donde

R^1 es H o alquilo de C_{1-4} ;

R^2 es H, F, Cl, metoxi, o alquilo de C_{1-3} ;

Q es $-(CH_2)_n-$ en donde n es 0, 1 ó 2; o, en donde R^2 es H, F, Cl,
5 o metoxi, entonces Q se puede seleccionar de $-CH_2-S$;

Z es sustituido o no sustituido, y se selecciona de cicloalquilo de C_{3-7} , fenilo, benzhidrido, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, un biarilo, un
biciclilo fusionado de 9 o 10 miembros (tales como naftilo), y un heterobiciclilo
10 fusionado, en donde el heterobiciclilo fusionado tiene entre 1 y 4 heteroátomos
(y preferiblemente entre 1 y 3 o entre 1 y 2 heteroátomos)
independientemente seleccionado de N, O y S;

P = H o acetilo;

o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable del
15 mismo.

Un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de reabsorción de glucosa, por lo menos un agente adicional antidiabético (tal como uno, dos, tres agentes antidiabéticos adicionales), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La
20 invención también provee un procedimiento para formular una composición farmacéutica, que comprende formular juntos un inhibidor de reabsorción de glucosa, un segundo agente antidiabético, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una modalidad de la invención es un método para tratar diabetes o síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas de los mismos en un sujeto, el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un inhibidor de reabsorción de glucosa y
5 administrar a dicho sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un segundo agente antidiabético, la administración combinada proveyendo el efecto terapéutico deseado.

Otra modalidad de la invención es un método para inhibir el inicio de diabetes o síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas de los
10 mismos en un sujeto, el método comprende administrar a dicho sujeto una dosis conjuntamente efectiva de un inhibidor de reabsorción de glucosa y administrar a dicho sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un segundo agente antidiabético, la administración combinada proveyendo el efecto profiláctico deseado.

15 En los métodos descritos, la diabetes o síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas de los mismos, se selecciona de IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome ovárico poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente vascular cerebral, enfermedad cardíaca, trastorno intestinal irritable, inflamación y
20 cataratas.

También se incluye en la invención el uso de uno o más inhibidores de reabsorción de 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 ovárico poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente vascular cerebral, enfermedad cardíaca, trastorno intestinal irritable, inflamación y cataratas.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Todos los diabéticos, independientemente de sus antecedentes genéticos y ambientales, tienen en común una falta aparente de insulina o
10 función de insulina inadecuada. Puesto que la transferencia de glucosa de la sangre en el tejido muscular y graso es dependiente de la insulina, los diabéticos carecen de la capacidad para utilizar glucosa adecuadamente, que conduce a acumulación indeseable de glucosa en la sangre (hiperglicemia). La hiperglicemia crónica conduce a disminución en secreción de insulina y
15 contribuye a resistencia a la insulina incrementada, y como resultado, la concentración de glucosa en la sangre se incrementa por lo que la diabetes es auto-exacerbada (Diabetologia, 1985, "Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes", Vol. 28, p. 119); Diabetes
20 Cares, 1990, Vol. 13, No. 6, "Glucose Toxicity", pp. 610-630). Por lo tanto, al tratar la hiperglicemia, el ciclo de auto-exacerbación antes mencionado es interrumpido, por lo que se hace posible la profilaxis o tratamiento de diabetes.

La patente de E.U.A. No. 6,153,632 de R. Rieveley describe un

método y composición que se considera que son para el tratamiento de diabetes mellitus (Tipo I, tolerancia a la glucosa alterada ["IGT"] y tipo II), que incorpora una cantidad terapéutica de uno o más sensibilizadores a la insulina junto con una o más de una insulina oralmente digerida, una insulina
5 inyectada, una sulfonilurea, una biguanida o un inhibidor de alfa-glucosidasa para el tratamiento de diabetes mellitus.

De conformidad con un aspecto, la invención se refiere a la combinación de un modulador de PPAR, preferiblemente un agonista de PPAR δ , y un inhibidor de SGLT, preferiblemente un inhibidor de SGLT 2 o un
10 inhibidor de SGLT 2 selectivo.

A. Términos

Algunos términos se definen más adelante y por su uso en toda esta descripción.

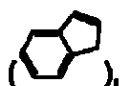
15 A menos que se indique otra cosa, "alquilo" y "alcoxi" como se usa aquí, ya sea usados solos o como parte de un grupo sustituyente, incluyen alquilo de cadena recta, cíclico y ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono, o cualquier número dentro de este intervalo. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,
20 sec-butilo, t-butilo, 2-butenilo, 2-butinilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexil y 2-metilpentilo. Los radicales alcoxi son éteres de oxígeno formados a partir de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada anteriormente descritos. El grupo alquilo y alcoxi puede ser

independientemente sustituido con uno a cinco, preferiblemente uno a tres grupos seleccionados de halógeno (F, Cl, Br, I), oxo, OH, amino, carboxilo y alcoxi. El grupo alquilo y alcoxi también se pueden enlazar independientemente a uno o más radicales PEG (polietilenglicol).

5 El término "acilo", como se usa aquí, ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, significa un radical orgánico que tiene un grupo carbonilo enlazado a un grupo hidrocarbilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono (cadena recta o ramificada o cíclico) derivado de un ácido orgánico por remoción del grupo hidroxilo. Por ejemplo, acilo de C₄ acilo puede incluir
10 (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 usa aquí, ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo.

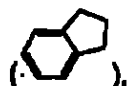
"Ariilo" es un radical aromático carbocíclico incluyendo, pero sin
15 limitarse a, fenilo, 1- o 2-naftilo y similares. El radical aromático carbocíclico puede ser sustituido por reemplazo independiente de 1 a 3 de los átomos de hidrógeno sobre los mismos con halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, ciano, alquilo de C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquil-amino, di(alquilo de C₁-
20 C₈)amino, formilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxi, alcanoiloxi, fenilo, carbamoilo, carboxamida, di-alquilcarbamoiloxi inferior, grupo fenoxycarboniloxi, alquilenedioxi inferior, benzoiloxi, alquilo-CO-O-, alquilo-O-CO-, -CONH₂, alquilo-O-CO-O-, o alquilo-CO-NH-. Radicales ariilo

ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, indeno



indano,

5



fluorofenilo, difluorofenilo, bencilo, benzoiloxifenilo, carboethoxifenilo, acetilfenilo, etoxifenilo, fenoxifenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, trifluorometilfenilo, metoxietilfenilo, acetamidofenilo, tolilo, xililo, 10 dimetilcarbamilfenilo y similares. "Ph" o "PH" denota fenilo.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, representa un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico de cinco o seis miembros estables que consiste de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heteroarilo puede ser unido en cualquier 15 heteroátomo o átomo de carbono, que dé por resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a benzofuranilo, benzotiofenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzothienilo, 20 bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo o quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridinilo, tiofenilo, furanilo y quinolinilo. Cuando el grupo heteroarilo es sustituido, el grupo heteroarilo puede a tener uno a tres

sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, ciano, opcionalmente alquilo de C-C₈ sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquil-amino, di(alquilo de C₁-C₈) amino, formilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, 5 alcoxicarbonilo, alcanoiloxi, fenilo, carbamoilo, carboxamida, di-alquilcarbamoiloxi inferior, grupo fenoxicarbonilo, alquilenodioxi inferior, benzoiloxi, alquilo-CO-O-, alquilo-O-CO-, -CONH₂, alquilo-O-CO-O-, o alquilo-CO-NH-.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterocíclico" se 10 refieren a un grupo cíclico, aromático o no aromático opcionalmente sustituido, completamente o parcialmente saturado, que es, por ejemplo, un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros ("heterobicíclico") (tal como bicíclico de 9-10), o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene 15 átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden ser opcionalmente oxidados. Los átomos de nitrógeno pueden ser opcionalmente cuaternizados. El grupo 20 heterocíclico puede ser unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

Grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos incluyen pirrolidinilo; oxetanilo; pirazolinilo; imidazolinilo; imidazolidinilo; oxazolilo; oxazolidinilo; isoxazolinilo; tiazolidinilo; isotiazolidinilo; tetrahidrofurilo;

piperidinilo; piperazinilo; 2- oxopiperazinilo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopirrolidinilo; 4-piperidonilo; tetrahidropiranilo; tetrahidrotiopiranilo; tetrahidrotiopiranil-sulfona; morfolinilo; tiomorfolinilo; sulfóxido de tiomorfolinilo; tiomorfolinil-sulfona; 1,3-dioxolano; dioxanilo; tietanilo; tiranilo; y similares. Los grupos

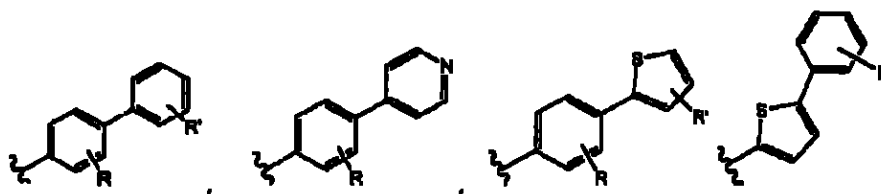
5 heterobiciclilo ilustrativos incluyen quinuclidinilo; tetrahydroisoquinolinilo; dihydroisoindolilo; dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo); dihydrobenzofurilo; dihydrobenzotienilo; dihydrobenzotiopiranilo; dihydrobenzotiopiranilsulfona; dihydrobenzopiranilo; indolinilo; isocromanilo; isoindolinilo; piperonilo; tetrahydroquinolinilo; bencimidazolilo; benzotiazolilo; y

10 similares. Cuando el grupo heteroarilo es sustituido, el heterociclilo puede ser independientemente sustituido con uno a cinco, preferiblemente uno a tres grupos seleccionados de halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, ciano, alquilo de C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquil-amino, di(alquilo de C₁-C₈)amino,

15 formilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarboniloxi, alcanoiloxi, fenilo, carbamoilo, carboxamida, di-alquilcarbamoiloxi inferior, grupo fenoxycarboniloxi, alquilenodioxo inferior, benzoiloxi, alquilo-CO-O-, alquilo-O-CO-, -CONH₂, alquilo-O-CO-O- o alquilo-CO-NH-.

El término "biarilo" incluye un heteroarilo enlazado a un fenilo, un

20 fenilo enlazado a un heteroarilo (tal como furano, piridina, tiofeno) y un fenilo enlazado a un fenilo. Ejemplos de fenilo-fenilo, heteroarilo-fenilo, heteroarilo sustituido-fenilo, y fenilo-heteroarilo, respectivamente, incluyen:



5 El término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

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

15 El término "sujeto", como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que es el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "modulador de RXR", como se usa aquí, se refiere a agonistas de receptor de retinoide-X, agonistas parciales o antagonistas.

20 Preferiblemente, el modulador incrementa la sensibilidad a la insulina. De conformidad con un aspecto, el modulador es un agonista de RXR.

La diabetes, síndrome X y síntomas o complicaciones asociadas incluyen condiciones tales como IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad,

nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome ovárico poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente vascular cerebral, enfermedad cardíaca, trastorno intestinal irritable, inflamación y cataratas. Ejemplos de un estado prediabético incluye IGT y IFG.

5 En la técnica se conocen métodos para determinar dosis efectivas para propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas o las combinaciones de fármaco descritas, ya sea o no formuladas en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad conjuntamente efectiva", como se usa aquí, significa aquella
10 cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado. Para
15 propósitos profilácticos (es decir, inhibición del inicio o progresión de un trastorno), el término "cantidad conjuntamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que inhibe en un sujeto el inicio o progresión de un trastorno que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico de
20 clínica, el retraso de dicho trastorno es mediado por la modulación de actividad de reabsorción de glucosa u otra actividad antidiabética o ambas. Por lo tanto, la presente invención provee combinaciones de dos o más fármacos en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una

cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente efectiva;
(b) por lo 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
5 segundo fármaco o fármacos adicionales de conformidad con la invención; o
(c) ambos fármacos se administran en una cantidad que es 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
10 conocidas en la técnica que se usan para cubrir grupos funcionales; los
grupos protectores pueden ser removidos durante las transformaciones
sintéticas subsecuentes o por condiciones metabólicas u otras condiciones de
administración *in vivo*. Durante cualquiera de los procedimientos para la
preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario
15 y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las
moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores
convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups in
Organic Synthesis", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, tercera edición;
y Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera
20 edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden ser
removidos en una etapa subsecuente conveniente usando métodos conocidos
en la técnica. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo y diol se proveen a
continuación.

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

5 Eteres metílicos sustituidos

Ejemplos de éteres metílicos sustituidos incluyen metoximetilo, metiltiometilo, *t*-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 10 bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiraniolo, 3-bromotetrahidropiraniolo, tetrahidrotiopiraniolo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiraniolo, 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, *S,S*-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuraniolo, tetrahidrotiofuraniolo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a- 15 octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

Eteres etílicos sustituidos

Ejemplos de éteres etílicos sustituidos incluyen 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1- 20 benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenilo)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo y éteres polietilenglicólicos.

Eteres bencílicos sustituidos

Ejemplos de éteres bencílicos sustituidos incluyen *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halógenobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2- y 4-
 5 picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzhdrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftiridifenilmetilo, *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(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-
 10 (imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilometilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, y S,S-dióxido de bencisotiazolilo.

Eteres silílicos

15 Ejemplos de éteres silílicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *t*-butilmetoxifenilsililo.

20 Esteres

Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede ser protegido como un éster. Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato,

metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, *p*-*P*-
 fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etileneditio)
 pentanoato, pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato,
p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato) y ésteres
 5 polietilenglicólicos.

Carbonatos

Ejemplos de carbonatos incluyen metilo, 9-fluorenilometilo, etilo,
 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, 2-
 10 (trifenilfosfonio)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, *p*-nitrofenilo, bencilo, *p*-
 metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *S*-
 benciltiocarbonato, 4-etoxi-1-naftilo, metilditiocarbonato y carbonatos de
 polietilenglicol.

15 Segmentación asistida

Ejemplos de segmentación asistida incluyen 2-yodobenzoato, 4-
 azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-
 formilbencensulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilcarbonato, 4-(metiltiometoxi)
 butirato y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

20

Esteres diversos

Ejemplos de ésteres diversos 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, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato (tigloate), o-(metoxicarbonil)benzoato, p-P-benzoato, α -naftoato, nitrato, alquil-N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato, N-fenilcarbarnato, borato, dimetilfosfinotioilo y 2,4-dinitrofenilsulfenato

5

Sulfonatos

Ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metansulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato.

10

Protección para 1,2 y 1,3-dioles

Acetales y cetales cíclicos

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

Orto-ésteres cíclicos

Ejemplos de ortoésteres cíclicos incluyen metoximetileno, 20 etoximetileno, dimetoximetileno, 1-metoximetilideno, 1-etoxietilidina, 1,2-dimetoxietilideno, α -metoxibencilideno, derivado de 1-(N,N-dimetilamino)etilideno, derivado de α -(N,N-dimetilamino)bencilideno y 2-oxaciclopentilideno.

Derivados de sililo

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

5 Inhibidores de reabsorción de glucosa

Un método para tratar hiperglicemia es excretar glucosa directamente en la orina para que la concentración de glucosa en la sangre se normalice. Por ejemplo, los co-transportadores de sodio-glucosa (SGLRs), principalmente encontrados en membrana coriónica del intestino y el riñón,
10 son una familia de proteínas activamente involucradas en el proceso normal de absorción de glucosa. Entre ellos, DGLT1 está presente en células epiteliales intestinales y renales (Lee et al., 1994), mientras que SGLT2 se encuentra en el epitelio del riñón (You et al., 1995, MacKenzie et al., 1994). La absorción de glucosa en el intestino es principalmente mediada por SGLT1,
15 un transportador de baja capacidad de alta afinidad con una relación de transporte de Na⁺:glucosa de 2:1. SGLT2, también conocido como SAAT1, transporta Na⁺ y glucosa a una relación de 1:1 y funciona como un transportador de alta capacidad de baja afinidad. Estos SGLTs se caracterizan en el cuadro 1.

CUADR 1

5

Isoforma	Tejido	Estequio- metría	Sustrato preferido	Km* <i>in vitro</i>	TmG** <i>in vitro</i>	Km* <i>in vitro</i>
SGLT1	Intenstino 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
SGLT2 (SAAT1)	Riñón (S3)	2:1	D-glucosa	1.64	83	6

*(mM) para D-glucosa

**Velocidad de transporte máxima pmol/min/mm

10

La reabsorción renal de glucosa es mediada por SGLT1 y SGLT2 (Silverman et al., 1992; Deetjen et al., 1995). La glucosa en el plasma es filtrada en el glomérulo y es transepitelialmente reabsorbida en los túbulos proximales. SGLT1 y SGLT2 están ubicados en las membranas plasmáticas apicales del epitelio y derivan su energía del gradiente de sodio hacia adentro

15

creado por las bombas de Na⁺/K⁺ ATPase ubicadas en la membrana basolateral. Una vez reabsorbida, la glucosa citosólica elevada es después transportada al espacio intersticial por transportes de glucosa facilitados (GLUT1 y GLUT2). Por lo tanto, la inhibición de SGLTs reduce la glucosa en el plasma a través de la supresión de reabsorción de glucosa en el riñón. Una

20

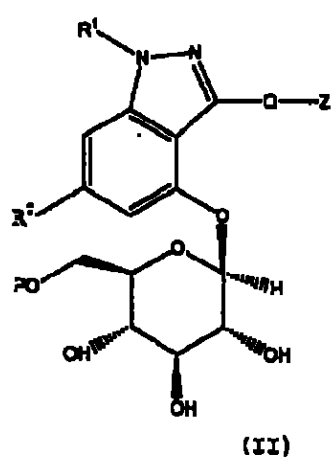
cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un inhibidor de SGLT, tal como aquel suficiente para incrementar la excreción de glucosa en la orina, o para reducir la glucosa en el plasma, en un sujeto por una cantidad deseada por día, se puede determinar fácilmente usando métodos

establecidos en la técnica. Recientemente, se ha encontrado que la florizina, un glucósido natural presente en cortezas y tallos de Rosaceae (v.gr., manzano, peral, etc.), inhibe los co-transportadores de Na⁺-glucosa ubicados en la membrana coriónica del intestino y el riñón. Al inhibir la actividad del co-transportador de Na⁺- glucosa, la florizina inhibe la reabsorción de glucosa tubular renal y promueve la excreción de glucosa por lo que el nivel de glucosa en un plasma es controlado a un nivel normal durante un tiempo largo mediante administración diaria subcutánea (Journal of Clinical Investigation, 1987, Vol. 79, p. 1510).

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

B. Compuestos

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (II):



en donde

R^1 es H o alquilo de C_{1-4} ;

R^2 es H, F, Cl, metoxi, o alquilo de C_{1-3} ;

Q es $-(CH_2)_n-$ en donde n es 0, 1 ó 2; o, en donde R^2 es H, F, Cl,
5 o metoxi, entonces Q se puede seleccionar de $-CH_2-S$;

P = H o acetilo;

Z es sustituido o no sustituido, y se selecciona de cicloalquilo de
 C_{3-7} , fenilo, benzhidrilo, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2
heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, un biarilo, un
10 bicicliclo fusionado de 9 o 10 miembros o heterobicicliclo fusionado, en donde
cada heterobicicliclo fusionado tiene entre 1 y 4 heteroátomos (y
preferiblemente entre 1 y 2 heteroátomos) independientemente seleccionado
de N, O y S.

Ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (II) incluyen:

15 (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 es
independientemente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes
independientemente seleccionados de alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} ,
cicloalquilo de C_{3-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquiltio de C_{1-4} ,
aminoalquilo de C_{1-4} , mono- o dialquilamino, fenilo, heterocicliclo de 5-6
20 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos independientemente
seleccionados de N, S, y O; y en donde el sustituyente(s) en Z puede ser
además independientemente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes
independientemente seleccionados de alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} ,

halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquiltio de C₁₋₄, fenoxi, -CONR^aR^b,
 -NHSO₂R^a, y -SO₂NR^aR^b; (e) Z es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo 4-
 sustituido, ciclopentilo 2- o 3-sustituido, fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-
 disustituido, tiofeno sustituido, tiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo,
 5 piridilo 4-sustituido, benzo[b]tienilo, cromanilo, benzotiofenilo, indanilo, naftilo,
 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, o benzo[1,4]dioxano; (f)
 limitaciones de (e) en donde Z es no sustituido o sustituido con entre 1 y 2
 sustituyentes independientemente seleccionados de metoxi, etoxi, fluoro,
 cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, y fenilo; (g) Z es bifenilo, 4-
 10 etilfenilo, (4-propil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metiltiofenilo,
 benzofuran-5-ilo, dihidrobenzofuran-5-ilo, naftilo, o dihidrobenzofuran-6-ilo, o
 (5-etiltio)fenilo; (h) R¹ es H; y R² es H, metilo, etilo, propilo, o isopropilo; (i) Q
 es -(CH₂)_n; n es 1 ó 2; y R² es H, metilo, o etilo; (i) limitación de (i) en donde
 R¹ es metilo; (j) limitación de (a) en donde R² es H, metilo, o etilo; y Q es
 15 -(CH₂)_n y n es 1 ó 2; Z es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo 4-
 sustituido, ciclopentilo 2- o 3-sustituido, fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-
 disustituido, tiofeno sustituido, tiofenilo, bianilo, benzofuranilo,
 dihidrobenzofuranilo, piridilo 4-sustituido, benzo[b]tienilo, benzotiofenilo,
 indanilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, o
 20 benzo[1,4]dioxano; y en donde Z es no sustituido o sustituido con entre 1 y 2
 sustituyentes independientemente seleccionados de metoxi, etoxi, fluoro,
 cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo; (k) R² es H, metilo, o
 etilo; en donde Q es -(CH₂)_n y n es 1 ó 2; y Z es bifenilo, 4-etilfenilo, (4-

propil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metiltiofenilo, benzofuran-5-ilo, dihidrobenzofuran-5-ilo, naftilo, o dihidrobenzofuran-6-ilo, o (5-etiltio)fenilo; (I) y combinaciones de los anteriores.

Ejemplos de compuestos preferidos incluyen:

5 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-(2-benzofuran-5-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1,6-dimetil-1 H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-etil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido y 2-{3-(4-metoxi-bencil)-6-
10 metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido.

Compuestos preferidos adicionales incluyen: 2-{3-(2-benzofuran-5-il-etil)-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-
15 [2-(4-etoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{6-metil-3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-[6-metil-3-(2-naftalen-2-il-etil)-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi} β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-6-metil-
20 1H-indazol-4-iloxi} β-D-glucopiranosido y 2-{3-(2-benzofuran-5-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-6-O-acetil-β-D-glucopiranosido.

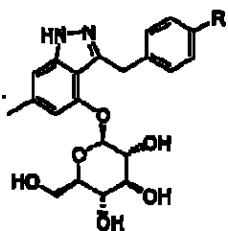
Compuestos preferidos adicionales incluyen: 2-{3-[2-(6-metoxi-

1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranósido; 2-[3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi} β -D-glucopiranósido; 2-[3-(4-metoxi-fenilsulfanilmetil)-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido; 2-[3-(2-ciclohexil-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido; 2-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido; 2-[3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido; 2-[3-[2-(4-metansulfonilamino-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido y 2-[3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-6-O-acetil- β -D-gulcopiranósido.

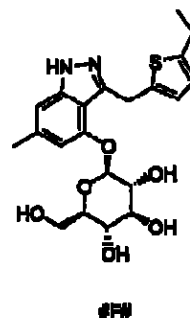
Compuestos preferidos adicionales incluyen:

2-[3-(4-etil-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido; 2-[6-metil-3-(4-propil-bencil)-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido; 2-[3-(4-metilsulfanil-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido; 2-[3-(4-bifenil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido; 2-[3-(4-ciclopropil-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido y 2-[3-(5-etiltiofen-2-ilmetil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranósido.

20



R = C₂H₅, #AA#
 R = C₃H₇, #BB#
 R = nCH₃, #CC#
 R = Ph, #DD#
 R =  #EE#



#FF#

Los compuestos más preferidos son 2-[3-{2-(2,3-dihidro-
benzofuran-5-il)-etil}-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(2-
benzofuran-5-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido; 2-[3-(4-
etil-bencil)-6-mehtil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido y 2-[3-(5-etiltiofen-
5 2-ilmetil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranósido.

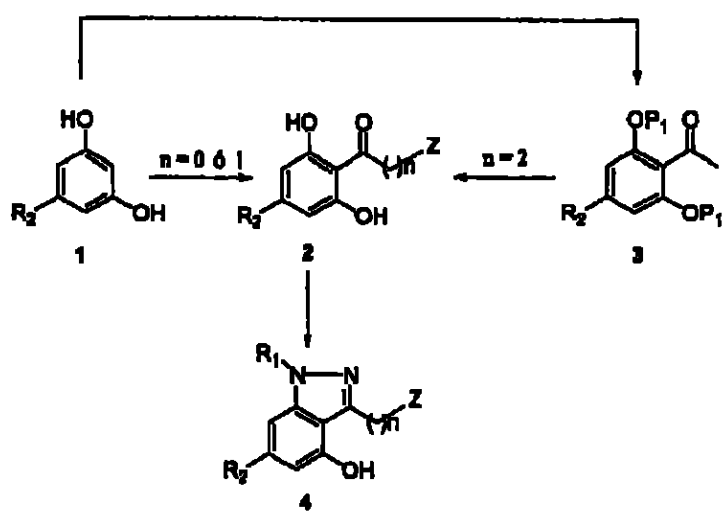
C. Métodos de Síntesis

Un aspecto de la invención se refiere a indazoles sustituidos de
la fórmula (II). Estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con métodos
10 de química orgánica sintética tradicionales o de acuerdo con métodos de
síntesis combinatorios o de matriz. Los siguientes tres esquemas, narrativos, y
ejemplos de química 1-22 proveen una guía general.

ESQUEMA 1

15

20



Los compuestos de esta invención, en donde R₂ es como se

define en la fórmula (II) y Z es un anillo aromático o de cicloalquilo, se pueden preparar como se delinea en los esquemas 1 y 3. Como se expone en el esquema 1, los compuestos de la fórmula 1 ya sea comercialmente disponibles (en donde R₂ es H, metilo o metoxi) o se pueden preparar mediante métodos de la literatura [cuando R₂ es cloro, etilo, propilo, isopropilo: Tsujihara et al. J. Med.Chem. 1999 42, 5311 – 5324; en donde R₂ es fluoro: Brooks et al. J. Org. Chem. 1999, 64, 9719 – 9721] a partir de materiales comercialmente disponibles. Los compuestos de la fórmula 2 en donde n es 0 ó 1 se pueden preparar a partir de los compuestos 1 por acilación de Friedel-Crafts con un cloruro ácido de arilo o un ácido arilacético usando un ácido de Lewis, tal como dietil eterato de trifluoruro de boro bajo condiciones netas.

Los compuestos de la fórmula 3, en donde P₁ es bencilo (Bn) o metoximetilo (MOM), se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula 1 por métodos de la literatura [Tsujihara et al. J.Med.Chem. 1999 42, 5311 – 5324]. Los compuestos de la fórmula 2 en donde n es 2 se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula 3 en cualquiera de dos o tres pasos. La condensación de aldol con un aldehído de arilo bajo condiciones básicas, tales como un hidróxido de potasio, en un solvente alcohólico tal como etanol a temperaturas de 20°C hasta reflujo, seguido por hidrogenación catalítica del alqueno resultante bajo condiciones tales como Pd sobre carbón en un solvente alcohólico tal como etanol bajo presión de hidrógeno de 1 – 3 atmósferas. Cuando P₁ es bencilo, los grupos son segmentados durante la hidrogenación para dar compuestos de la fórmula 2 directamente. Cuando P₁

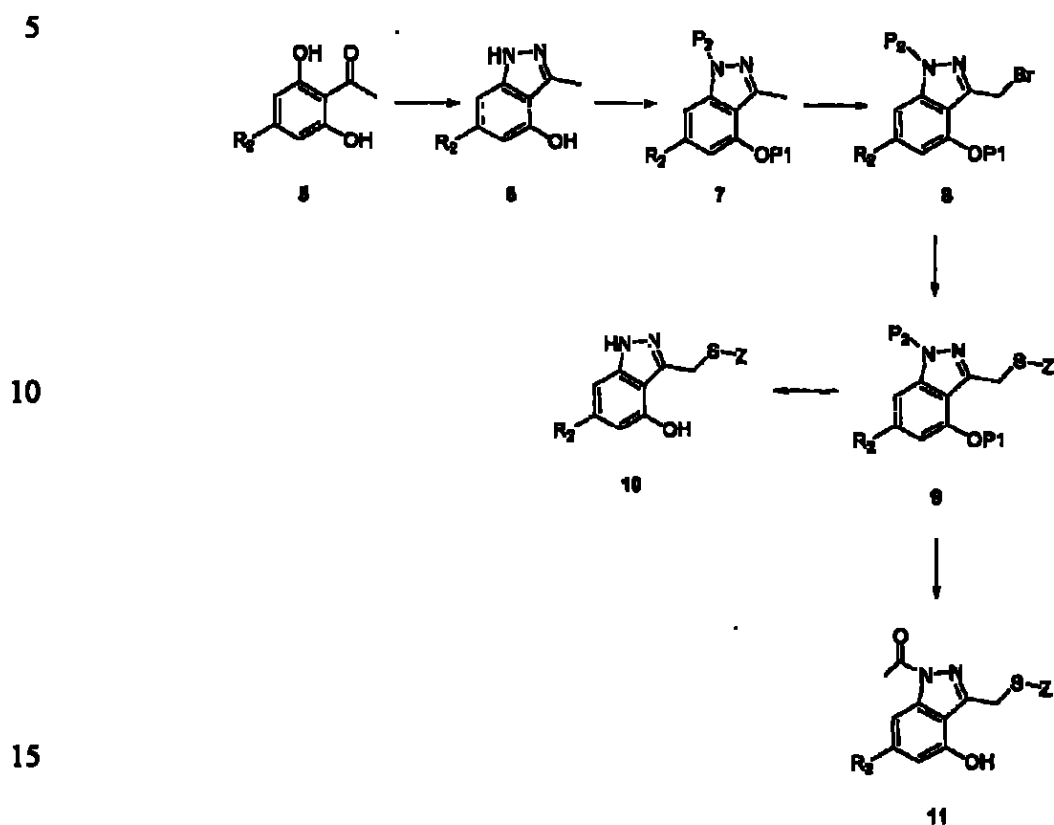
es MOM, el intermediario de la hidrogenación catalítica se trata con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico en una combinación de solventes tal como dioxano y alcohol isopropílico.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula 3, en donde P₁ es bencilo, se pueden tratar con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio a -78° C, seguido por la adición de cicloalquilcarboxialdehído a -30° C. El producto es después hidrogenado para reducir simultáneamente los dobles enlaces y remover el grupo fenol-protector, proveyendo así los compuestos de la fórmula 2 en donde n es 2 y Z es cicloalquilo.

Los compuestos de la fórmula 4 en donde R₁ es H o metilo se pueden preparar por ciclización de compuestos de la fórmula 2 con hidrazina o metilhidrazina en un solvente alcohólico tal como etilenglicol a temperaturas que varían de 140° C a 160° C. Alternativamente, un compuesto de la fórmula 4 en donde R₁ es alquilo se puede obtener en tres pasos a partir de un compuesto de la fórmula 4 en donde R₁ es H. El grupo fenol en un compuesto de la fórmula 4, en donde R₁ es H, puede ser selectivamente alquilado con bromuro de bencilo en un solvente polar tal como acetona en presencia de una base tal como carbonato de potasio. El indazol resultante puede ser alquilado con un yoduro de alquilo, tal como yoduro de etilo, y una base tal como carbonato de cesio en DMF o algún otro solvente orgánico polar. La desprotección del grupo fenol bajo condiciones de hidrogenación, tales como paladio sobre carbón e hidrógeno gaseoso a presiones que varían de 1 a 3 atmósferas en un solvente tal como metanol, etanol, acetato de etilo y

similares, proveerá compuestos de la fórmula 4 en donde R_1 es un grupo alquilo, tal como etilo.

ESQUEMA 2

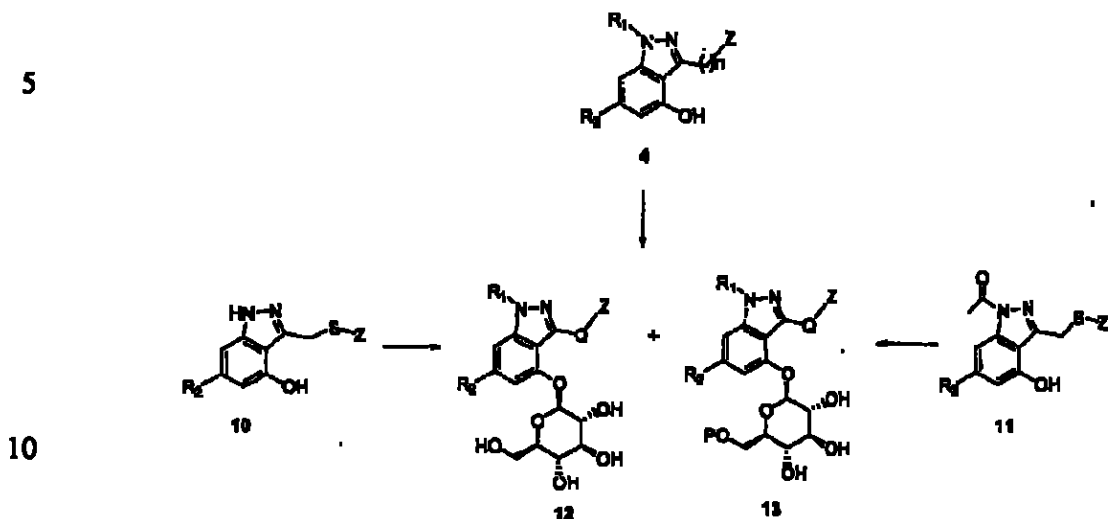


Los compuestos de esta invención en donde R_2 es como se define en la fórmula (II), y Z es un anillo aromático, se pueden preparar como se delinean en los esquemas 2 y 3. Los compuestos de la fórmula 5 se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar por métodos de la literatura [Tsujihara et al. J. Med.Chem. 1999 42, 5311 – 5324]. Un compuesto de la fórmula 6 se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula 5 por ciclización con hidrazina con un solvente alcohólico tal como

etilenglicol a temperaturas que varían de 140° C a 160° C. La protección por pasos de un compuesto de la fórmula 6 provee un compuesto de la fórmula 7. La protección del fenol se puede lograr con un reactivo formador de éter tal como cloruro de ter-butildimetilsililo y una amina tal como imidazol en un
5 solvente polar tal como DMF, a temperatura que varía de 0° C a 80° C. La protección del nitrógeno del indazol con un reactivo tal como dicarbonato de ter-butilo en un solvente tal como THF provee un compuesto de la fórmula 7 en donde P₁ es ter-butildimetilsililo y P₂ es t-butoxicarbonilo (BOC). El nitrógeno de indazol también se puede proteger con un agente acilador tal
10 como anhídrido acético, con o sin un catalizador tal como DMAP en un solvente no polar tal como cloruro de metileno para dar un compuesto de la fórmula 7 en donde P₂ es acetilo (Ac). La bromación subsecuente con un reactivo tal como N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo o 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) en un
15 solvente tal como tetracloruro de carbono puede proveer compuestos de la fórmula 8. Un compuesto de la fórmula 9 puede obtenerse entonces mediante reacción con un tiofenol apropiadamente sustituido usando una base tal como trietilamina en un solvente no polar tal como diclorometano a temperaturas que varían de 0° C – 50° C. Los grupos protectores P₁ (TBDMS) y P₂ (BOC)
20 en un compuesto de la fórmula 9 pueden ser removidos simultáneamente bajo condiciones ácidas tales como HBr acuoso en un solvente polar tal como DMF con fluoruro de potasio a temperatura ambiente para proveer un compuesto de la fórmula 10. El grupo acetilo (Ac) P₂ de un compuesto de la fórmula 11

puede ser removido bajo glicosilación como se describe en el esquema 3.

ESQUEMA 3



Los compuestos de la fórmula 12, en donde R_1 es como se define en la fórmula II, se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula 4, 10 y 11, preparados en los esquemas 1 y 2, por glicosilación del

15 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, seguido por desprotección de grupos acetilo en un solvente alcohólico tal como metanol usando condiciones básicas ligeras tales como carbonato de potasio o

20 metóxido de sodio a temperatura ambiente. Un compuesto de la fórmula 13 se puede aislar como un subproducto en el paso de desprotección.

D. Agentes antidiabéticos adicionales

Se pueden usar agentes antidiabéticos, de conformidad con aspectos de la invención, como un segundo o un tercer agente antidiabético en una composición farmacéutica, una formulación, o un método de tratamiento de combinación (régimen de tratamiento) incluyen pero no se limitan a las clases de compuestos ilustradas en el cuadro 2.

CUADRO 2

Terapias de combinación con inhibidores de SGLT

10

15

20

Mecanismo o clase	Fármaco/compuesto
Biguanida (clase)	metformin
	fortamet (metformin XT)
	metformin GR
	metformin XL
	NN-414
Insulina Secretagogo (mec), Sulfonilureas (clase)	fenofibrato/metformin combo
	glimeparida
	glyburida/glibenclamida combo
	glyburida/metformin combo
	glipizida
	glipizida/metformin combo
	gliclazida
	clorpropamida
	tolbutamida
	tolazamida
Insulina Secretagogo (mec), Meglitinides (clase)	repaglinida
	nateglinida
	mitiglinida
Inhibidores de alfa-glucosidasa (mec)	acarbosa
	miglitol
	voglibosa
	emiglitato

5

10

15

20

Insulina y análogos de insulina (clase)	insulina lispro
	insulina glargine
	insulina detemir
	insulina glulisine
	insulina aspart
	insulina humana (Humulin R)
	insulina humana (Novolin R)
	insulina humana (Novolin BR)
	suspensión de insulina.zinc (Novolin L)
	insulina NHP (Novolin N)
	suspensión de insulina.zinc (Humulin U)
	insulina humana, regular y mezcla de NHP (Humulin 50/50)
	insulina humana, regular y mezcla de NHP (Humulin 70/30)
	insulina humana, regular y mezcla de NHP (Novolin 70/30)
Insulina inhalada (clase)	Exubera
	Sistema de manejo de diabetes con insulina AERx
	Insulina inhalada AIR
Insulina Oral (clase)	Oralin
PPARgamma (mec)	rosiglitazona
	rosiglitazona/metformin combo
	pioglitazona
	isaglitazona (netoglitazone, MCC-555)
	rosiglitazona/sulfonilurea
	ragaglitazar
	balaglitazona (NN-2344)
	R-483
	rivoglitazona (CS-011)
	FK-614
	SCD-DKY
	tesaglitazar
	T131
	CLX0921
	LY-293111 (VML-295)
	MBX 102
	AA10090
	CDDO (TP-155C)
	DRF-2189

		PHT-46
		farglitazar
		GW-7845
		L-764406
		NC-2100
5		PN 2022 (PN 2034)
	Agonistas dobles de PPARalfa/gamma (mec)	MK767/MK0767 (KRP 297)
		muraglitazar (BMS-298585)
		tesaglitazar
		LY-818
		oxeglitazar (EML-4156)
		LY-929
		BVT-142
		DRF-2655
		DRF-4832
10		DRF-4158
		LY-465608
		KT6-207
		LSN-862
	Agonista de PPARalfa (mec)	fenofibrato
		gemfibrozil
		clofibrato
		ciprofibrato
		benzafibrato
		K-111
15		LY518674 (LY674)
		KRP-101
		NS-220
		GW-9578
		GW-7647
		GW-9820
		LF-200337
		ST-1929
		Wy-14643
	Agonista de PPARdelta (mec)	GW501516
20		GW-1514
		L-165041
		GM 8547
	Agonista doble de PPARalfa/delta (mec)	GW-2433
	Agonista doble de PPARgamma/delta (mec)	

5

10

15

20

Modulador de PPARalfa/gamma/delta (mec)	CLX-0940
Agonista de RXR (mec)	
Insulina secretagogo (mec), análogo de GLP-1 (clase)	exanatida inyectable
	exanatida LAR inyectable
	exanantida oral
	liraglutida
Agonista de GLP-1 (mec)	exenatida (AC2993)
	liraglutida (NN2211)
	LY-307161
	CJC-113
	ZP10
	GLP-1
	BIM-51077
Inhibidor de DPPIV (mec)	LAF-237
	P32/98
	P93/01
	NVP-728
Inhibidor de Lipase (mec)	Orlistat
	ATL962
Activador de glucocinasa (mec)	Ro 28-1675
	Ro 27-4375
Agonista de beta-3 (mec)	LY-337604
	L-796568
	CP-331684
	CP-331679
	CP-114271
	Rafabegron (TAK-677)
	YM-178
	N5984
	GW427353
Inhibidor de IBAT (mec)	AZD-7806
	SC-990
	SC-017
	GW-264
Agonista de HM74a/HM74 (mec)	Acipimox
Antagonista de glucocorticoide (mec)	A348441
	A362947
	CP394531
	CP409069
	CP472555
Inhibidor de glicógeno fosforilasa (mec)	NN4201

		Ingliforib (CP368296)
	Antagonista de FXR (mec)	GW-4064
	Antagonista de LXR (mec)	GW-3965
		T-0901317
		T-0314407
	Antagonista de FXR (mec)	
	Análogo de GLP-1 (clase)	Albugon
5	Inhibidor de GSK-3beta (mec)	
	Inhibidor de PTP-1b (mec)	ISIS-113715
		KP102
	Antagonista de receptor de Amylin	Pramlintide (symlin/amylin)
	Depurador de NO (mec)	NOX-700
	Inhibidor de Iibeta-hidroxiesteroide deshidrogenasa	BVT-3498
	Péptido YY hormona	AC162325
	Antagonista de Glucagon (mec)	NN-2501
	Inhibidor de PEPCK (mec)	R1438
10	Factor inhibidor de liberación de somatotropina (mec)	SOM230
	Inhibidor de CPT-1 (mec)	ST1326
	Inhibidor de carboipeptidasa (mec)	MLN-4760
	Análogo de leptina (clase)	Metrileptin

E. Combinaciones

15 La invención se refiere a una terapia de combinación que comprende administrar un inhibidor de reabsorción de glucosa, tal como un inhibidor de SGLT, y uno o más agentes antidiabéticos para el tratamiento de diabetes o síndrome X, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos. La eficacia demostrada de los inhibidores de SGLT en numerosos

20 modelos de NIDDM validan la utilidad de este fármaco solo para el tratamiento de NIDDM en humanos. Puesto que los inhibidores de reabsorción de glucosa tienen un mecanismo de reacción distinto a moduladores de RXR, recombinación descrita con moduladores de RXR tiene la ventaja de reducir la

cantidad de cualquier fármaco necesario para lograr eficacia terapéutica o farmacéutica combinada, en relación con el uso de cualquier fármaco solo, reduciendo así uno o más efectos colaterales adversos, que a menudo incluyen ganancia de peso, edema, hipertrofia cardíaca, hepatohipertrofia, hipoglicemia o hepatotoxicidad o cualquier combinación de las mismas.

La invención provee un método para tratar diabetes o síndrome X, o complicaciones de los mismos desde un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un inhibidor de reabsorción de glucosa en combinación con una cantidad conjuntamente efectiva de uno o más agentes. 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 de sensibilidad a la insulina de un agente son conocidos en la técnica. Por ejemplo, un sensibilizador a la insulina puede incrementar la tolerancia a la glucosa en un sujeto en una prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Particularmente, la diabetes o síndrome X, o síntomas asociados o complicaciones de los mismos se selecciona de IDDM, NIDDM, IGT, e IFG.

Esta invención también provee una composición farmacéutica que comprende uno o más inhibidores de reabsorción de glucosa, uno o más moduladores de RXR, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, el modulador de RXR es un agonista de RXR que incrementa la sensibilidad a la insulina en el sujeto. En otro aspecto de la

invención, el modulador de RXR es un antagonista de RXR que incrementa la sensibilidad a la insulina en el sujeto.

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

5 Para usarse en medicina, la sal o sales de los compuestos de la fórmula II o V se refiere a "sal o sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles para la preparación de compuestos de conformidad con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos
10 representativos incluyen pero no se limitan a ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, bencensulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico,
15 salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Sales básicas/catiónicas representativas incluyen pero no se limitan a benzetina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, magnesio, potasio, sodio o zinc. Los compuestos de la fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos puede incluir una sal
20 intramolecular de los mismos o un solvato o hidrato de los mismos.

F. Administración, formulación y dosis

La utilidad de los compuestos, composiciones y combinaciones

descritas para tratar trastornos en el metabolismo en la glucosa y lípidos se puede determinar de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la técnica (véase la referencia listada más adelante), así como todos los procedimientos descritos en las patentes de E.U.A. Nos. 5424406, 5731292, 5767094, 5830873, 6048842, WO01/16123 y WO01/16122 que se incorporan aquí por referencia. El compuesto se puede administrar a un paciente por cualquier vía de administración convencional incluyendo pero sin limitarse a administración intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. Preferiblemente, las formulaciones son para administración oral.

10 La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más inhibidores de reabsorción de glucosa de la invención y uno o más agentes antidiabéticos en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

 La dosis diaria de los productos se puede variar de una amplia
15 escala de 1 a 1000 mg por humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones preferiblemente se proveen en 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 dosis del paciente que se ha de tratar. Los compuestos se pueden
20 administrar en un régimen de 1 a 2 veces por día. Sin embargo, las dosis se pueden variar dependiendo del requerimiento de los pacientes, la condición que se está tratando y el compuesto que se está utilizando. El uso ya sea de administración diaria o dosis postperiódica se puede emplear. Preferiblemente

estas composiciones están en forma de dosis unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aspersiones en aerosol o líquidas dosificadas, gotas ampolletas, dispositivos de autoinyector o supositorios; para administración oral, 5 parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para 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, se puede adaptar para proveer una preparación de deposición 10 para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas, tales como tabletas, el principal ingrediente o ingredientes activos se mezclan con un vehículo farmacéutico v.gr., ingredientes de tableteo convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes 15 farmacéuticos, v.gr., agua para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de uno o más inhibidores de reabsorción de glucosa descritos y uno o más agentes antidiabéticos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el 20 ingrediente o ingredientes activos están dispersos uniformemente en toda la composición por lo que la composición puede ser más fácilmente subdividida en forma de dosis igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida es después subdividida

en forma de dosis unitarias del tipo anteriormente descrito que contiene de 0.1 a 500 mg del ingrediente o ingredientes activos de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa pueden ser revestidas o de otra manera combinadas para proveer una forma de dosis que dé la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interno y uno de dosis externo, este último estando en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirve para resistir desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o que sea retardado en su liberación. Una variedad de materiales se pueden usar para las capas o revestimientos entéricos, los materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, soluciones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en agentes de

suspensión y dispersión adecuadamente saborizados también pueden incluir las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Preparaciones isotónicas que
5 generalmente contienen conservadores adecuados se utilizan cuando se desea administración intravenosa.

Ventajosamente, las combinaciones de uno o más inhibidores de reabsorción de glucosa y uno o más agentes antidiabéticos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total
10 se puede administrar en dosis dividida en dos, tres o cuatro veces al día. Además, uno o más inhibidores de reabsorción de glucosa y/o uno o más agentes antidiabéticos adicionales de conformidad con la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches de la piel transdérmicos bien
15 conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosis, desde luego, será continua más que intermitente en todo el régimen de dosis.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo
20 inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Más aun, cuando se desea o es necesario, aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes también se pueden incorporar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados

incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

- 5 Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

En donde la presente invención está dirigida a la administración de una combinación, los compuestos se pueden coadministrar simultáneamente, secuencialmente o en una sola composición farmacéutica.

- 10 En donde los compuestos se administran por separado, el número de dosis de cada compuesto dado por día, pueden no ser necesariamente el mismo, v.gr., en donde un compuesto puede tener una duración de actividad mayor y por lo tanto se administrará con menos frecuencia.

- Las dosis óptimas que se han de administrar pueden ser
- 15 fácilmente determinadas por los expertos en la técnica y variarán con el uso del compuesto particular, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán por resultado
- 20 la necesidad de ajustar las dosis.

Las composiciones novedosas de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y

vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de lípidos, que incluyen pero no se limitan a lípidos anfifáticos tales como fosfatidilcolinas, esfingomielinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilglicerol, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositoles, diaciltrimetilamoniopropanos, diacildimetilamoniopropanos y estearilamina, lípidos neutros tales como triglicéridos y combinaciones de los mismos. Pueden contener colesterol o pueden ser libres de colesterol.

A partir de la fórmula (II) 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 racematos. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante la aplicación de principios conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros pueden ser separados por métodos de separación física tales como técnicas de cristalización fraccionada y cromatográficas, y los enantiómeros se pueden separar unos de otros por la cristalización selectiva de las sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos o por cromatografía quiral. Los estereoisómeros también se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados, o mediante el uso de reacciones estereoespecíficas.

Algunos compuestos en las composiciones de la presente invención puede tener varios isómeros individuales, tales como trans y cis, y

varias uniones alfa y beta (abajo y arriba del plano del dibujo). Además, en donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención dan origen a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar como un solo estereoisómero o en forma racémica como una mezcla de algunos posibles estereoisómeros. Las formas no racémicas se pueden obtener ya sea por síntesis o resolución. Los compuestos, por ejemplo, se pueden resolver en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándares tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal. Los compuestos también se pueden resolver mediante enlace covalente a un auxiliar quiral seguido por separación cromatográfica y/o separación cristalográfica, y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando cromatografía quiral. A menos que se indique otra cosa, el alcance de la presente invención pretende cubrir todos esos isómeros o estereoisómeros como tales, así como mezclas de isómeros cis y trans, mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos) también.

El efecto terapéutico del inhibidor de reabsorción de glucosa administrado solo o en combinación con uno o más agentes antidiabéticos adicionales en el tratamiento de diabetes, síndrome X, o síntomas o complicaciones asociados se pueden mostrar por métodos conocidos en la técnica. Los siguientes ejemplos de síntesis y tratamiento de combinación con

inhibidores de SGLT de agentes antidiabéticos tienen la intención de ilustrar la invención pero no limitarla.

G. Ejemplos químicos sintéticos

- 5 La invención se refiere a indazoles sustituidos de la fórmula (II) como se describe en la sección de breve descripción de la invención, la descripción y las reivindicaciones anexas. Estos compuestos descritos se pueden hacer de conformidad con los métodos de química orgánica sintética tradicionales o de conformidad con los métodos de química de combinación.
- 10 Los esquemas y los ejemplos siguientes proveen una guía general.

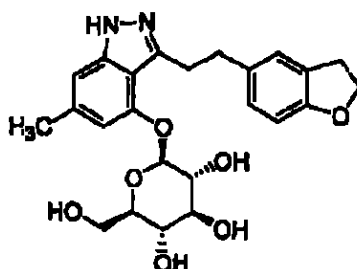
Los espectros de $^1\text{HMRN}$ se midieron en un espectrómetro Brucker AC-300 (300 MHz) usando tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno.

15

EJEMPLO 1

2-(3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-yl)-etil]-6-metil-1H-Indazol-4-iloxi) β -D-glucopiranosido

20



A. 1-(2,6-Bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona: Una mezcla de 1-

(2,6-dihidroxi-4-metil-fenil)-etanona (0.83 g, 5.0 mmoles, Tsujihara *et. al.* Med. Chem. 1999, 42, 5311), bromuro de bencilo (3.42 g, 20 mmoles) y carbonato de potasio (6.9 g, 50 mmoles) en DMF (15 ml) se agitó a 80°C durante 3 hr. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se cristalizó a partir de éter/hexano para dar el compuesto del título (1.56 g, 90%) como un sólido blanquecino.

B. 1-(2,6-Bis-benciloxi-4-metil-fenil)-3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-propanona: A una suspensión de la parte A (1.56 g, 4.5 mmoles) en 20 ml de etanol se añadió hidróxido de potasio en polvo (0.5 g, 9 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 2,3-dihidro-benzofuran-5-carbaldehído (1.66 g, 11 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Cuando CCD mostró que no quedaba cetona (48 hr), se añadió agua para extinguir la reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó y se recrystalizó a partir de etanol/éter para dar el compuesto del título (1.80 g, 84%) como cristales amarillos.

C. 3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-1-(2,6-dihidroxi-4-metil-fenil)-propan-1-ona: Una solución de la parte B (1.80 g, 3.78 mmoles) en etanol (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) se hidrogenaron sobre 10% de Pd-C (0.5 g) bajo H₂ (2.812 kg/cm²) durante 4 hr. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se cristalizó a partir de éter/hexano para dar el compuesto del título (1.11 g, 98%) como un sólido blanco.

D. 3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-ol:

A una solución de la parte C (0.30 g, 1 mmoles) en etilenglicol (2 ml) se añadió hidrazina (0.064 g, 2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, después se calentó a 160 °C durante 2 hr. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se vació en agua (10 ml). El pH se ajustó a pH 7 mediante la adición de ácido acético, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se cristalizó a partir de éter/hexano para dar el compuesto del título (0.19 g, 65%) como un sólido blanquecino.

10 E. 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi} β-D-glucopiranosido y 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-6-O-acetil-β-D-glucopiranosido: A una solución de la parte D (0.15 g, 0.5 mmoles) en acetona (1 ml) se añadió carbonato de potasio (0.35 g, 2.5 mmoles), seguido por la adición de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-
15 acetil-α-D-glucopiranosilo (0.41 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. Después 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 bajo vacío. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y cloroformo (0.5 ml), seguido por la
20 adición de exceso de carbonato de potasio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, 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 bajo vacío. El

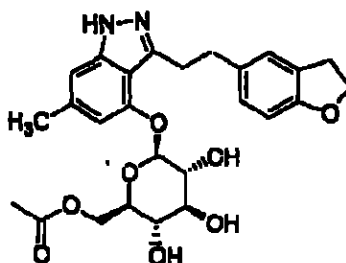
producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: eluyendo con metanol/cloroformo (5:100) para dar el compuesto del título (0.010 g, rendimiento: 4%, subproducto) como un sólido blanquecino; eluyendo con metanol/cloroformo (10:100) para dar el compuesto del título (0.096 g, 5 rendimiento: 42%) como un sólido blanco.

$^1\text{HRMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.11 (s, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.61-6.58 (m, 2H), 5.22 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 8.69$ Hz, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.55-4.9 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 3H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).
10 EM: m/z (MH^+) 457.

EJEMPLO 2

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

15



20 El compuesto del título se aisló como un subproducto en el ejemplo 1, parte E.

$^1\text{HRMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.08 (s, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 6.67$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J =$

8.67Hz, 2H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 3H), 3.16-3.11 (m, 3H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

EM: m/z (MH⁺) 499.

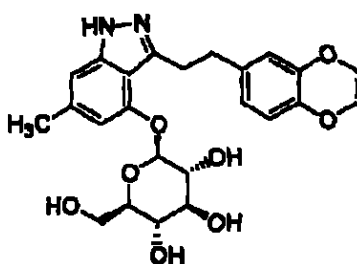
5

EJEMPLO 3

2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzol[1,4] dioxin-6-yl)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]

β-D-glucopirranósido

10



15

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carbaldehído mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1.

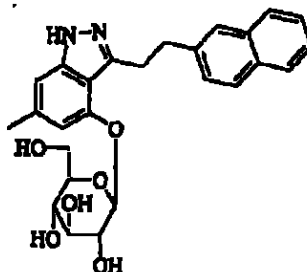
¹HRMN (300MHz, CD₃OD) δ 6.85 (s, 1H), 6.71-6.67 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.20 (d, J = 7.51 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 4.12-4.07, (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

20

EM: m/z (MH⁺) 473.

EJEMPLO 4
2-[6-Metil-3-(2-naftalen-2-il-etil)-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosid

5



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona y 2-naftaldehído mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo.

10

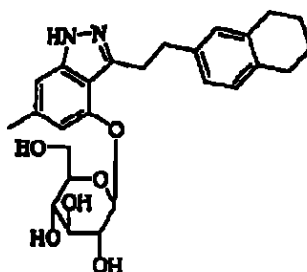
¹HRMN (400MHz, CD₃OD) δ 7.78 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.48-3.32 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

15

EM: m/z (MH⁺) 465.

EJEMPLO 5
2-[6-Metil-3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido

20



El intermediario, 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona, se trató con 2-naftaldehído como se describió en el ejemplo 1, parte B. La hidrogenación catalítica subsecuente como se describió en el ejemplo 1, parte C, dio 1-(2,6-dihidroxi-4-metil-fenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-propan-1-ona como un subproducto. El tratamiento adicional de este subproducto como se describió en el ejemplo 1, parte D y E, dio el compuesto del título.

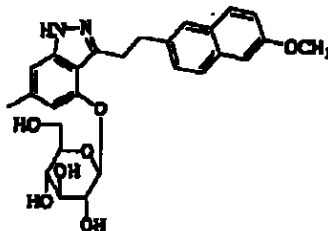
$^1\text{HRMN}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.02 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.87 (s, 1H) 6.61 (s, 1H), 5.24 (d, $J = 7.73$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 12.05$ Hz, 1H), 3.75-3.34 (m, 5H), 3.25-2.72 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 4H).

10 EM: m/z (MH^+) 469.

EJEMPLO 6

2-{3-[2-(6-Metoxi-naftalen-2-il)-etil]-6-metil-1H-Indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido

15



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona y 6-metoxinaftalen-2-carbaldehído mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1.

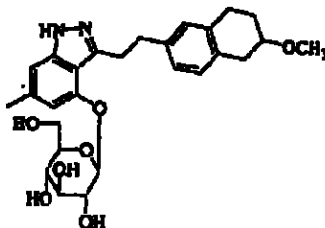
$^1\text{HRMN}$ (300MHz, CD_3COCD_3) δ 7.75-7.7 (m, 3H), 7.5-7.45 (1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 5.77 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H),

3.75-3.7 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.5-3.1 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).

EM: m/z (MH⁺) 495.

EJEMPLO 7

5 2-{3-[2-(6-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi} β-D-glucopiranosido



10

El intermediario 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona, se trató con 6-metoxinaftalen-2-carbaldehído como se describió en el ejemplo 1, parte B. La hidrogenación catalítica subsecuente como se describió en el ejemplo 1, parte C, dio 1-(2,6-dihidroxi-4-metil-fenil)-3-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-propan-1-ona como un subproducto. El tratamiento adicional de este subproducto, como se describió en el ejemplo 1, parte D y E, dio el compuesto del título.

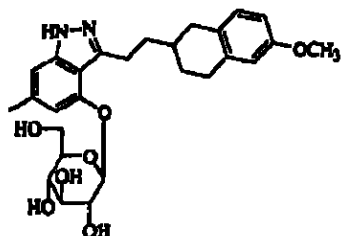
¹HRMN (300MHz, CD₃COCD₃) δ 7.2-7.0 (m, 2H), 6.95-6.85 (m 3H), 6.6 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 5.27 (d, J = 7Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.1-2.6 (m, 8H), 2.05 (s, 3H).

20

EM: m/z (MH⁺) 499.

EJEMPLO 8**2-3-[2-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido**

5



El intermediario 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona, se trató con 6-metoxinaftalen-2-carbaldehído como se describió en la Parte B del ejemplo 1. La hidrogenación catalítica subsecuente, como se describió en la Parte C del ejemplo 1, dio 1-(2,6-dihidroxi-4-metil-fenil)-3-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propan-1-ona como un subproducto. El tratamiento adicional de este subproducto como se describió en el ejemplo 1, partes D y E, dio el compuesto del título.

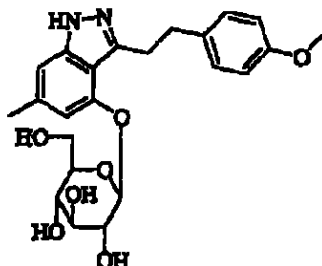
¹HRMN (300MHz, CD₃COCD₃) δ 11.5 (br s, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65-6.6 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.21 (d, J = 7Hz, 1H), 4.5-2.25 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.7-3.55 (m, 6H), 3.3-3.05 (m, 2H), 3.0-2.75 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.95-1.7 (m, 2H), 1.5-1.35 (m, 1H).

EM: m/z (MH⁺) 499.

20

EJEMPL 9**2-{3-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi} β-D-glucopiranosido**

5



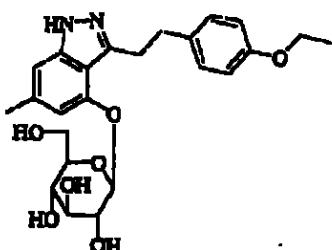
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,6-bis-benciloxi-
10 4-metil-fenil)-etanona y 4-metoxi-benzaldehído mediante el mismo
procedimiento que el descrito en el ejemplo 1.

$^1\text{HRMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.18 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86 (s,
1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 3.92 (dd,
15 $J = 1.79, 10.04$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.35 (m, 6H), 3.25-3.15 (m, 1H),
3.10-2.4 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

EM: m/z (MH^+) 445.

EJEMPLO 10**2-{3-[2-(4-Etoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}β-D-glucopiranosido**

20



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona y 4-etoxi-benzaldehído mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1.

¹HRMN (300MHz, CD₃OD) δ 7.16 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.23 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.10, 7.01 Hz, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 5.62, 6.42 Hz, 1H), 3.65-3.35 (m, 7H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.96 Hz, 3H).

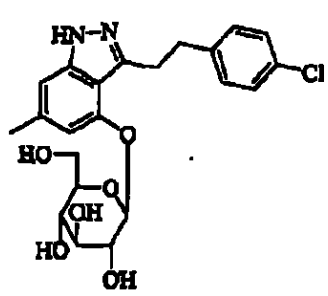
EM: m/z (MH⁺) 459.

10

EJEMPLO 11

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

15



20

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona y 4-clorobenzaldehído mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1.

¹HRMN (300MHz, CD₃OD) δ 7.22 (s, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.23 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 1.95, 10.16 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 5.69, 6.40 Hz, 1H), 3.64-3.35 (m, 6H), 3.26-3.03 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

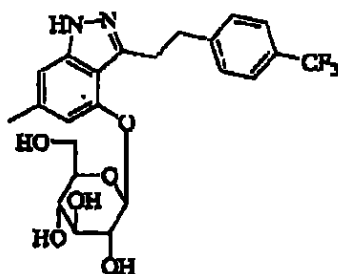
EM: m/z (MH^+) 449.

EJEMPLO 12

2-(3-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxil) β -D-

5

glucopiranosido



10

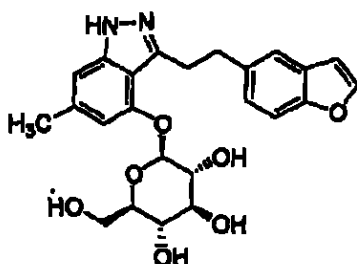
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona y 4-trifluorometil-benzaldehído mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1.

$^1\text{HRMN}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.56 (d, $J = 8.09$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.09$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 10.09$ Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 5H), 3.31-3.20 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

EM: m/z (MH^+) 483.

EJEMPL 13**2-[3-(2-Benzofuran-5-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxil]-β-D-glucopiranosido**

5



A. 1-(2-Hidroxi-6-metoximetoxi-4-metil-fenil)-etanona: Una
 10 mezcla de 1-(2,6-dihidroxi-4-metil-fenil)-etanona (11.65 g, 70 mmoles), éter
 bromometilmetílico (17.5 g, 140 mmoles) y carbonato de potasio (48 g, 350
 mmoles) en acetonitrilo (280 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la
 noche. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La capa
 orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro
 15 y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía
 sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (10:100) para dar el
 compuesto del título (13.1 g, rendimiento: 89%) como aceite amarillo.

B. 3-Benzofuran-5-il-1-(2-hidroxi-6-metoximetoxi-4-metil-fenil)-
 propan-1-ona: Una solución de hidróxido de potasio acuoso al 50% (6 ml) se
 20 añadió a una solución de la parte A (1.26 g, 6 mmoles) en etanol (30 ml), y la
 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, 5-
 benzofurancarboxaldehído (0.95 g, 6.5 mmoles, Humphrey, Guy R., patente
 de E.U.A. 5149838,1992) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. Se añadió 4-(dimetilamino)piridina (0.73 g, 6 mmoles) a la mezcla de reacción que contenía calcona, y la mezcla se hidrogenó sobre 10% de Pd-C (0.35 g) bajo 2.109 kg/cm² durante 4 hr. Los catalizadores se removieron por filtración, el filtrado se neutralizó con HCl acuoso al 10% 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 bajo vacío. El residuo se cristalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (1.23 g, 60%) como un sólido blanco.

C. 3-Benzofuran-5-il-1-(2,6-dihidroxi-4-metil-fenil)-propan-1-ona:

A una solución de la parte B (1.23 g, 3.6 mmoles) en dioxano (12 ml) e isopropanol (6 ml) se añadió gota a gota HCl concentrado (1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr, se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (50:50) para dar el compuesto del título (0.46 g, rendimiento: 46%) como un sólido amarillo.

D. 2-[3-(2-Benzofuran-5-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido: Los compuestos del título se prepararon a partir de la parte C mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1, parte D y E.

¹HRMN (300MHz, CD₃OD) δ 7.69 (d, J = 1.98Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.62Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 1.23, 8.35Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.26 (d, J = 7.67Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H),

3.76-3.64 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

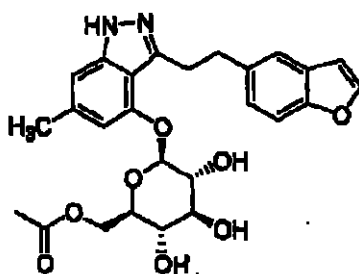
EM: m/z (MH^+) 455.

5

EJEMPLO 14

2-[3-(2-Benzofuran-5-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-6-O-acetil- β -D-glucopiranosido

10



El compuesto del título se aisló como un subproducto en el ejemplo 13, parte D.

15

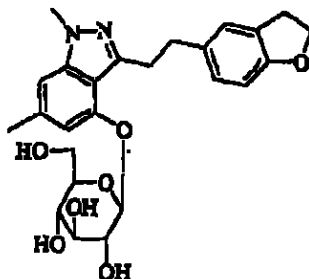
$^1\text{HRMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.66 (d, $J = 2.38\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 8.45\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 7.76\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.75- 3.63 (m, 2H), 3.59-3.42 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

20

EM: m/z (MH^+) 497.

EJEMPLO 15**2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1,6-dimetil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido**

5



A. 3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1,6-dimetil-1H-indazol-4-
 10 ol: A una solución de 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-1-(2,6-dihidroxi-4-metil-
 fenil)-propan-1-ona (0.30 g, 1 mmoles, preparado con el mismo procedimiento
 que en el ejemplo 1, parte C) en etilenglicol (2 ml) se añadió metilhidrazina
 (0.092 g, 2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a
 temperatura ambiente, después se calentó a 160 °C durante 2 hr. La solución
 15 se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se vació en agua (50 ml). El pH
 se ajustó a 7 mediante la adición de ácido acético, y la mezcla se extrajo con
 acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se
 secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El
 residuo se cristalizó a partir de éter/hexano para dar el compuesto del título
 20 (0.12 g, 40%) como un sólido blanquecino.

B. 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1,6-dimetil-1H-
 indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido: El compuesto del título se preparó a partir
 de la parte D mediante el mismo procedimiento descrito en en el ejemplo 1,

parte E.

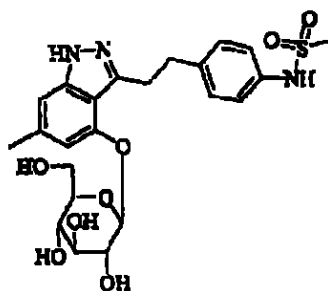
$^1\text{HMRN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.10 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.09$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.85-6.61 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.22 (d, $J = 7.64$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 8.69$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J = 2.08, 9.98$ Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.71 (dd, $J = 5.6888, 6.34$ Hz, 1H), 3.64-3.38 (m, 6H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.21-3.04 (m, 3H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

EM: m/z (MH^+) 471.

EJEMPLO 16

10 2-{3-[2-(4-Metansulfonilamino-fenil)-etil]-6-metil-1H-Indazol-4-iloxi}β-D-glucopiranosido

15



A. 3-(4-Amino-fenil)-1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-propenona:

Una mezcla de 1-(2,6-bisbenciloxi-4-metil-fenil)-etanona (1.2 g, 3.5 mmoles), preparada como se describió en la Parte A del ejemplo 1, e hidróxido de potasio en polvo (0.4 g, 6.9 mmoles) en etanol (20 ml) se trató como se describió en la Parte B del ejemplo 1 para dar el producto como un sólido. Los sólidos (1.1 g, 2.24 mmoles) se suspendieron en metanol (25 ml) y se trataron con ácido clorhídrico concentrado (1.5 ml). La mezcla se agitó a reflujo

durante cuarenta minutos, se enfrió a temperatura ambiente (TA) y una solución de bicarbonato de sodio saturado se añadió lentamente. El metanol se removió bajo presión reducida y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título como un semisólido (0.892 g, 89%).

B. N-{4-[3-(2,6-Bis-benciloxi-4-metil-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil}-metansulfonamida: Cloruro de metansulfonilo (0.16 ml, 2.1 mmoles) se añadió gota a gota a una mezcla fría (0 °C) del compuesto preparado en la parte A y trietilamina (0.69 ml, 5 mmoles) en cloruro de metileno (30 ml). La mezcla homogénea resultante se agitó a 0 °C durante una hora, después se calentó hasta temperatura ambiente. Después, se añadió agua fría durante treinta minutos a temperatura ambiente (30 ml) y las capas se separaron. El extracto orgánico se lavó con solución de HCl 0.5 M (1 x 30 ml), después H_2O (1 x 30 ml) y se secó sobre MgSO_4 . La mezcla se filtró y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título (0.98 g, 94%).

C. 2-{3-[2-(4-Metansulfonilamino-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi} β -D-glucopiranosido: El compuesto preparado en la parte B se trató como se describió en el ejemplo 1, partes C, D y E, para proveer el compuesto del título como un sólido blanquecino.

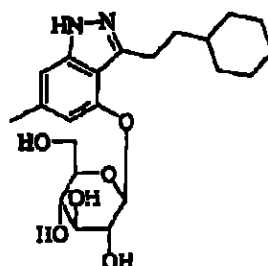
$^1\text{HRMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.23 (d, J = 8.48Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.36Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.51Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.74-3.37 (m, 5H), 3.26-3.05 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

EM: m/z (MH^+) 508.

EJEMPLO 17

2-[3-(2-Ciclohexil-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido

5



10

A. 1-(2,6-Bis-benciloxi-4-metil-fenil)-3-ciclohex-1-enil-propenona:

Diisopropilamida de litio (1.5 ml, 1.5 mmoles, solución 2M en heptano/tetrahidrofuran/etilbenceno) se añadió lentamente a una solución fría (-78°C) de 1-(2,6-bis-benciloxi-4-metil-fenil)-etanona preparada en la parte A del ejemplo 1 en THF seco (10 ml). La mezcla se agitó a -78°C con calentamiento lento hasta 0°C durante un periodo de 60 minutos, después se volvió a enfriar a -30°C y se añadió gota a gota 1-ciclohexen-1-carboxaldehído (256 mg, 2.3 mmoles). Después de tres horas a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se extinguió con cloruro de amonio saturado (5 ml). Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron bajo vacío y se purificaron por cromatografía en columna para proveer el compuesto del título (0.166 g, 51% con base en el material de partida recuperado).

15

20

B. 3-Ciclohexil-1-(2,6-dihidroxi-4-metil-fenil)-propan-1-ona: Una solución del compuesto (0.16 g, 0.37 mmoles) preparada en la parte A en una mezcla de etanol y acetato de etilo (1:1) se hidrogenó sobre una cantidad catalítica de 10% de Pd-C en un aparato de Parr a 1.0545 kg/cm² de presión de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de CELITE™ y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del título (0.093 g, 97%).

C. 2-[3-(2-Ciclohexil-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido: El compuesto obtenido en la parte B se trató como se describió en el ejemplo 1, parte D y E, para proveer el compuesto del título como un sólido blanquecino.

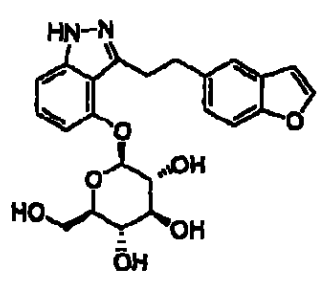
¹HRMN (400MHz, CD₃OD) δ 6.85 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.2 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.91Hz, 1H), 3.69-3 (m, 1H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 2.96-2.98 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 6H), 1.33-1.35 (m, 5H), 1.24-1.30 (m, 2H).

EM: m/z (MH⁺) 421.

EJEMPLO 18

2-[3-(2-Benzofuran-5-Il-etil)-1H-Indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido

20



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,6-dihidroxi-fenil)-etanona y 5-benzofurancarboxaldehído mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 13.

¹HRMN (300MHz, CD₃OD) δ 7.67 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.42Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.11Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 5.26 (d, J = 7.71Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.79, 1.88Hz, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 3H), 3.53-3.45 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 2H).

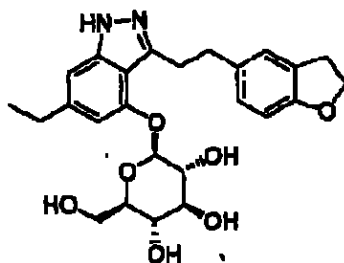
EM: m/z (MH⁺) 441.

10

EJEMPLO 19

2-[3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-Il)-etil]-6-etil-1H-indazol-4-iloxi] β-D-glucopirranósido

15



A. 1-(2,6-Dihidroxi-4-etil-fenil)-etanona: Una solución de 1,3-diacetoxiacetofenona (3.2 g, 13.5 mmoles) en ácido acético (30 ml) se hidrogenó sobre 10% de Pd-C (3.0 g) bajo H₂ (3.515 kg/cm²) durante la noche. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo resultante (1,3-diacetoxi-5-etilbenceno) se uso directamente

20

en el siguiente paso.

A una suspensión de AlCl_3 (5.4 g, 40.6 mmoles) en clorobenceno (15 ml) se añadió gota a gota una solución de 1,3-diacetoxi-5-etilbenceno (3.0 g, 13.5 mmoles) a 90°C durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 hr y después se vació en hielo-HCl al 10% (50 ml). La capa acuosa 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 bajo vacío. El residuo se cristalizó a partir de éter/hexano para dar el compuesto del título (1.5 g, 62%) como un sólido blanco.

10 B. 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-etil-1H-indazol-4-iloxi} β -D-glucopiranosido: El compuesto del título se preparó de la parte A y 2,3-dihidro-benzofuran-5-carbaldehído mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1.

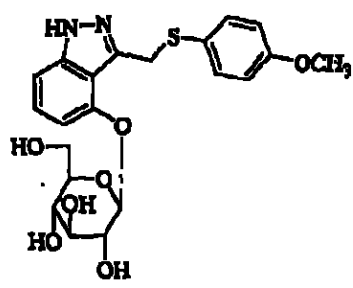
$^1\text{HRMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.10 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 7.90$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.11$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 7.38$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 8.69$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 1.92, 9.97$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 5.75, 6.58$ Hz, 1H), 3.66-3.35 (m, 6H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.15 (t, $J = 8.62$ Hz, 2H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.72 (q, $J = 7.54, 7.57$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.47$ Hz, 3H).

20 EM: m/z (MH^+) 471.

EJEMPLO 20

2-[3-(4-Metoxi-fenilsulfanilmetil)-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido

5



A. 1-[4-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-indazol-1-il]-etanona: A una solución de 4-(ter-butil-dimetilsilaniloxi)-3-metil-1H-indazol (200 mg, 0.76 mmoles), preparada de conformidad con Boehm *et. al.* J. Med. Chem., 2000, 43, 2664-2674, en DMF (3 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio (516 mg, 3.80 mmoles) seguido por anhídrido acético (143 µl, 1.52 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se vació 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 bajo vacío. La cromatografía (SiO₂, 20% de acetato de etilo-hexanos como eluyente) dio 200 mg del producto deseado como un sólido blanquecino. (231 mg, 87% rendimiento).

B. 1-[3-Bromometil-4-(ter-butil-dimetil-silanioxi)-indazol-1-il]-etanona: A una solución del compuesto de acetilo preparado en el paso anterior (1.9 g, 6.25 mmoles), en tetracloruro de carbono a temperatura ambiente se añadió AIBN (205 mg, 1.25 mmoles) y NBS (1.45 g, 8.13 mmoles). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a reflujo durante 1

20

hr, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 hr adicionales. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. La cromatografía (SiO_2 , 5% de acetato de etilo-hexanos como eluyente) dio el bromuro deseado como aceite rojo oscuro en rendimientos cuantitativos.

5 C. 1-[4-(*ter*-Butil-dimetil-silaniloxi)-3-(4-metoxi-fenilsulfanilmetil)-indazol-1-il]-etanona: A una solución del bromuro preparado en el paso anterior (0.2 g, 0.522 mmoles), en cloruro de metileno a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0.055 g, 0.548 mmoles) y 4-metoxi-bencenotiol (0.077 g, 0.548 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente
10 durante 4 hr. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo vacío. La cromatografía (SiO_2 , 5% de acetato de etilo:hexano como eluyente) dio 0.2 g del producto deseado como un sólido blanquecino (0.23 g, 85% rendimiento).

15 D. 1-[4-Hidroxi-3-(4-metoxi-fenilsulfanilmetil)-indazol-1-il]-etanona: A una solución del compuesto preparado en la parte C (0.2 g, 0.452 mmoles), en DMF a temperatura ambiente se añadió fluoruro de potasio (0.053 g, 0.905 mmoles) y bromuro de hidrógeno acuoso al 48% (0.03 ml, 0.136 mmoles) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente
20 durante 5 días. La solución de reacción se vació en una solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo/hexano (3:1). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo vacío. La

cromatografía (SiO₂, 10% de acetato de etilo:hexano como eluyente) dio el compuesto del título (0.076 g, 50%) como un sólido blanquecino.

E. 2-[1-Acetil-3-(4-metoxi-fenilsulfanilmetil)-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido: A una solución del compuesto de hidroxilo preparada en la parte D (0.076 g, 0.244 mmoles) en acetona a temperatura ambiente se
5 añadió carbonato de potasio (0.085 g, 0.61 mmoles) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo (0.15 g, 0.366 mmoles) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente 24 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, la acetona se removió y el producto se extrajo con acetato
10 de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. La cromatografía (SiO₂, 25% de acetato de etilo:hexano como eluyente) dio el intermediario acetilado (0.065 g, 40%) como un sólido blanquecino. A una solución de este intermediario (0.065 g, 0.099 mmoles) en metanol a
15 temperatura ambiente se añadió metóxido de sodio en metanol (0.1 ml, 0.463 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el metanol se removió y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄,
20 se filtró y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título (0.036 g, 80%) como un sólido blanquecino.

¹HRMN (300MHz, CD₃OD) δ 7.30-7.25 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.27 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 3H), 5.15 (d, J=7.55 Hz, 1H), 4.61 (d, Hz, J =13.0 Hz,

1H), 4.41 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.96-3.91 (dd, J = 1.95 Hz, J = 10.05 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63-3.45 (m, 5H).

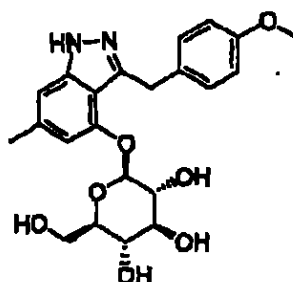
EM: m/z (MH⁺) 449.

5

EJEMPLO 21

2-[3-(4-Metoxi-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxil]-β-D-glucopiranosido

10



A. 1-(2,6-Dihidroxi-4-metil-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-etanona (NB18926-186): A una mezcla de 5-metil-benceno-1,3-diol (0.37 g, 3 mmoles) y ácido (4-metoxi-fenil)-acético (0.55 g, 3 mmoles) se añadió gota a gota 15 eterato dietílico de trifluoruro de boro (1.5 ml, 12 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 hr. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vació en acetato de sodio acuoso y se agitó durante 5 min, después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se 20 concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: eluyendo con acetona/acetato de etilo/hexano (12:4:100) para proveer el compuesto del título (0.24 g, 29%) como un sólido amarillo; eluyendo con acetona/acetato de etilo/hexano (15:5:100) para proveer 1-(2,4-

dihidroxi-6-metil-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-etanona (0.48 g, 59%) como un sólido amarillo.

B. 2-[3-(4-Metoxi-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido: El compuesto del título se preparó a partir de la parte A
5 mediante el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1, parte D y Parte E.

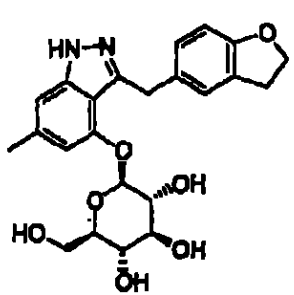
¹HRMN (300MHz, CD₃OD) δ 7.22 (d, J = 8.69 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.57 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.12 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 15.12 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 15.06 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 2.07, 12.06 Hz, 1H).
10 3.73 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.39 (d, J = 8.71 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

EM: m/z (MH⁺) 431.

EJEMPLO 22

15 **2-[3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-metil-1H-Indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido**

20



El compuesto del título se preparó a partir de 5-metil-benceno-1,3-diol y ácido (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-acético mediante el mismo

procedimiento que el descrito en el ejemplo 16.

$^1\text{HRMN}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.59-6.56 (m, 2H), 5.12 (d, $J = 7.47$ Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 3H), 4.23 (d, $J = 15.07$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 1.63, 12.03$ Hz, 1H), 3.70-3.59 (m, 2H), 2.57-3.51 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 8.73$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

EM: m/z (MH^+) 443.

H. Ejemplos biológicos

10

EJEMPLO 1

Materiales y métodos

Clonación de ADNc de SGLT1 y SGLT2 humano y construcción del vector de expresión en mamífero: El ADNc de SGLT1 humano (Genbank M24847) se clonó a partir de intestino delgado humano. El ADNc de SGLT2 humano (Genbank M95549) se clonó a partir de riñón humano. Ambos ADNc completos se subclonaron en ADNpc y se secuenciaron para verificar la integridad de la construcción.

20 Generación de células CHO-K1 que expresan establemente SGLT1 humano o SGLT2 humano: La transfección de células CHO-K1 se realizó mediante el uso de reactivo de DMRIE-C (Life Technologies, Gaithersburg, MD). Los transfectantes después se seleccionaron en presencia

del antibiótico G418 (Gibco-BRL, Grand Island, NY) en 400 µg/ml. Los clones individuales después se caracterizaron mediante el uso de la prueba funcional descrita más adelante.

Prueba a base de células para transporte de glucosa dependiente de sodio: líneas de células que expresan establemente SGLT1 o SGLT2 humano se usaron después para análisis funcional de absorción de glucosa dependiente de Na⁺. En breve, las células se colocaron en placas a una densidad de 65,000 células por pozo en una placa de 96 pozos y se dejó que crecieran durante 48 horas. Las células fueron subsecuentemente lavadas una vez con regulador de pH de prueba (50 nM HEPES pH 7.4, 20 mM Tris, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂ y 137 mM NaCl) y se trataron con compuesto en ausencia o presencia de NaCl durante 15 minutos. Las células después se marcaron con ¹⁴C-α-metilglucopiranosido (AMG, Sigma, St. Louis, MO), un análogo de glucosa no metabolizable específico para transportadores de glucosa dependientes de sodio como se describió anteriormente (Peng, H. y Lever J.E. Post-transcriptional regulation of Na⁺/glucosa cotransporter (SGLT1) gene expresión 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 usando Microscint 20 (Packard, Meriden, CT) y la absorción de ¹⁴C-AMG dependiente de Na se cuantificó por medición de reactividad. Las placas se contaron en un contador TopCount (Packard, Meriden, CT). Los resultados se reportan como el % de inhibición del valor de

CI50 de un experimento representativo. La variabilidad para la prueba funcional fue típicamente de 20%.

EJEMPLO 2

5

Prueba *in vivo* para eficacia

Ratas obesas diabéticas Male Zucker (ZDF) (7-8 semanas) se obtuvieron de Charles River. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas en un cuarto controlado en cuanto a temperatura. A
10 los animales se dio acceso ad libitum a alimento (dieta para roedores estándar Purina 5008) y agua. Se dejó en ayunas a los animales durante 12 horas antes del inicio del experimento. En la mañana del experimento, a los animales se administró vehículo (0.5% de metilcelulosa) o compuesto por alimentación forzada oral. Después de una hora, los animales recibieron un
15 desafío de glucosa oral (4 ml/kg de solución al 50%) y se colocaron inmediatamente en jaulas de metabolismo. A los animales se dio libre acceso a agua y la orina se recogió durante 4 horas. La glucosa en la orina se cuantificó usando reactivo de Trinder (Sigma).

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

5

Para examinar el efecto de un inhibidor de SGLT en combinación con un agonista de RXR, ratones db/db hembras (6-7 semanas de edad/Jackson Labs, ME) se tratan diariamente durante 11 días con vehículo (0.5% de metilcelulosa), un agonista de RXR (0.1 – 10 mpK (mg/kg)), T-1095 (100 mpk), o agonista de RXR mas inhibidor de SGLT. Los ratones (n=8 animales/grupo) reciben los compuestos de prueba o vehículo por alimentación forzada oral en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal. El peso corporal se registra el día 1, antes de la dosificación, y los días 4, 8 y 11. Dieciocho horas después de la dosis final, los ratones se pesan y se anestesian con CO₂/O₂ (70:30). Después se extrae sangre a los ratones mediante punción de seno retroorbital en tubos de polipropileno heparinizados de 2 ml sobre hielo. Muestras de plasma después se prueban para glucosa, insulina, triglicéridos y ácidos grasos libres. Los hígados son cortados, pesados y congelados.

20

Los inhibidores de SGLT y agonistas de RXR tienen distintos mecanismos de acción. El control glicérico mejorado, medido como una disminución en glucosa en el plasma, insulina en el plasma, ácidos grasos libres en el plasma o triglicéridos en el plasma, o una combinación en los

mismos, se pueden observar a concentraciones más bajas de un agonista de RXR cuando se dan en combinación con un inhibidor de SGLT. Por lo tanto, un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de respuesta a la dosis para el efecto de un agonista de RXR sobre los parámetros anteriores puede ser evidente. Además, la ganancia de peso observada después de tratamiento con agonistas de RXR es menos pronunciada cuando se da con el inhibidor de SGLT, ya que la promoción de los inhibidores de SGLT de excreción urinaria de glucosa y pérdida de calorías del cuerpo se demuestra por reducción en peso o ganancia en peso. También, puesto que los inhibidores de SGLT promueven una diuresis ligera, el edema (y la ganancia en peso edematosa) comúnmente observada después de tratamiento con agonistas de RXR puede ser menos pronunciada o estar ausente. Una reducción en la cantidad de un agonista de RXR necesaria para lograr eficacia a su vez mejora el perfil de efecto colateral. Los efectos colaterales reducidos pueden incluir condiciones tales como hígado graso, peso del hígado incrementado, ganancia en peso corporal, ganancia en peso del corazón, edema, hipertrofia cardíaca, hepatohipertrofia, hipoglicemia y hepatotoxicidad, o cualquier combinación de las mismas.

EJEMPLO 4

Efectos sobre glucosa en el plasma, HbA1c, hematocrito, Insulina en el plasma, triglicéridos en el plasma, ácidos grasos libres en el plasma, colesterol total, HDL, niveles de fármaco en el plasma, peso del hígado, peso del corazón, contenido de grasa y peso corporal

Para examinar el efecto de un inhibidor de SGLT en combinación con un agonista de RXR, ratas ZDF machos (6 semanas de edad/GMI) se tratan diariamente durante 28 días con vehículo (0.5% de metilcelulosa), un agonista de RXR (0.1 mpk-10mpk), un inhibidor de SGLT (3-100 mpk), o agonista de RXR mas inhibidor de SGLT. Las ratas (n=8 animales/grupo) reciben los compuestos de prueba o vehículo por alimentación forzada oral o en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal. El peso corporal se registra el día 1, antes de la dosificación, y dos veces a la semana mientras dura el estudio. El día anterior de la dosis final, los animales se ponen en ayunas durante la noche. Una hora después de la dosis final, las ratas son pesadas y anestesiadas con CO₂/O₂ (70:30). Después se extrae sangre de las ratas mediante punción de seno retroorbital en tubos de polipropileno heparinizados de 2 ml sobre hielo. Las ratas después reciben un desafío de glucosa (2 g/kg p.o) y se colocan en jaulas de metabolismo para la recolección de orina (4 horas). Los animales después son sacrificados y almohadillas grasas epidimales, hígados y corazones son extirpados, pesados y congelados para examinación histológica. Las muestras de plasma después se someten a

prueba para glucosa, HbA1c, insulina, hematocrito, niveles de fármaco de plasma, colesterol total, HDL, ácidos grasos libres y triglicéridos. El volumen de orina y glucosa en la orina, proteína, osmolaridad, electrolitos (Na, K, Cl), BUN y creatinina se miden.

- 5 Los inhibidores de SGLT y otros agentes antidiabéticos, tales como agonistas de RXR, tienen distintos mecanismos de acción. El control glicérico mejorado, medido como una disminución de glucosa en el plasma, HbA1c, insulina en el plasma, o triglicéridos en el plasma, o una combinación de los mismos, se pueden observar a concentraciones más bajas de
- 10 agonistas de RXR cuando se da en combinación en un inhibidor de SGLT. Por lo tanto, un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de respuesta a la dosis para el efecto de agonistas de RXR sobre los parámetros anteriores puede ser evidente. Además, la ganancia de peso observada después de
- 15 tratamiento con agonistas de RXR es menos pronunciada cuando se da con el inhibidor de SGLT, ya que la promoción de los inhibidores de SGLT de excreción urinaria de glucosa y pérdida de calorías del cuerpo se demuestra por reducción en peso o ganancia en peso. También, puesto que los
- 20 inhibidores de SGLT promueven una diuresis ligera, el edema (y la ganancia en peso edematosa) comúnmente observada después de tratamiento con agonistas de RXR puede ser menos pronunciada o estar ausente. Esto se puede demostrar mediante una reducción en el incremento reducido con agonista de RXR en el peso del corazón. Una reducción en la cantidad de agonistas de RXR necesaria para lograr eficacia a su vez mejora el perfil de

efecto colateral. Los efectos colaterales reducidos pueden incluir condiciones tales como hígado graso, peso del hígado incrementado, ganancia en peso corporal, ganancia en peso del corazón, edema, hipertrofia cardíaca, hepatohipertrofia, hipoglicemia y hepatotoxicidad, o cualquier combinación de las mismas.

Los ejemplos anteriores pueden mostrar que la administración oral de un inhibidor de SGLT en combinación con un agente antidiabético, tal como un modulador de RXR, puede mejorar el estado de otros marcadores de diabetes mellitus incluyendo niveles de hemoglobina glicosilada (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 ganancia de peso corporal así como el peso del hígado o ganancia en peso del hígado, en comparación con la administración de uno de los agentes antidiabéticos solo.

Por lo tanto, para tratar diabetes, particularmente diabetes mellitus de tipo II o síndrome X, se puede utilizar un compuesto de la fórmula (II) en combinación con uno o más agentes antidiabéticos, tales como agonistas o antagonistas de RXR que incrementa la sensibilidad a la insulina, que comprende administrar dosis orales repetidas del compuesto de la fórmula I en el intervalo de aproximadamente 25 a 1000 mg una o dos veces al día y dosis repetidas del agente o agentes antidiabéticos en dosis conjuntamente efectivas. La dosis conjuntamente efectiva para agentes antidiabéticos aquí descritos puede ser fácilmente determinada por los

expertos en la técnica con base en lineamientos de dosis estándares. En particular, la administración combinada puede ser efectiva para lograr reducción de peso corporal, ganancia en peso corporal, peso del hígado o ganancia en peso del hígado en el sujeto.

5 Además, un método que comprende (a) administrar a un sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un inhibidor de reabsorción de glucosa; y (b) administrar al sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un agente antidiabético, tal como un modulador de RXR, se puede usar para reducir el peso corporal, ganancia en peso corporal o peso del hígado del
10 sujeto que necesita el mismo, en donde la administración combinada puede ser en cualquier orden y las cantidades conjuntamente efectivas combinadas proveen el efecto terapéutico deseado.

También, un método que comprende (a) administrar a un sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un inhibidor de reabsorción de
15 glucosa; y (b) administrar a un sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un agente antidiabético, tal como un modulador de RXR, se puede usar para controlar el peso corporal, ganancia al peso corporal, peso del hígado o ganancia en peso del hígado del sujeto que tiene diabetes, síndrome X o síntomas o complicaciones asociadas, en donde la administración combinada
20 puede ser en cualquier orden y las cantidades conjuntamente efectivas combinadas proveen el efecto terapéutico deseado.

Dosis óptimas que se han de administrar pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto

particular usado, el modo de administración, la concentración de la
preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, factores
asociados con el paciente particular que está siendo tratado, incluyendo sexo
del paciente, edad, dieta, tiempo de administración y enfermedades
5 concomitantes, darán por resultado la necesidad de ajustar la dosis.

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

CUADRO 3

No. de ejemplo		CHOK-SGLT1 % de Inh. (10 uM)	CHOK-SGLT2 % CI50 (uM)±SEM
15	1	48	0.458 ± 0.061
	19	Inactivo	0.532 ± 0.047
	13	52	0.491 ± 0.056
	15	47	0.754 ± 0.069
	18	43	1.2 ± 0.071
	21	inactivo	0.959 ± 0.118
	6	7	1*
	3	inactivo	1.59 ± 0.025
	10	5	2.0 ± 0.071
	14	42	1.5 ± 0.071
20	5	inactivo	3.25 ± 0.461
	4	18	1.95 ± 0.816
	9	11	3.05 ± 0.319
	8	inactivo	67% Inh. a 10 µM
	2	14	69% Inh. a 10 µM
	11	12	66% Inh. a 10 µM
	20	38	64% Inh. a 10 µM

17	Inactivo	67% Inh. a 10 µM
7	Inactivo	43% Inh. a 10 µM
22	Inactivo	40% Inh. a 10µM
12	Inactivo	36% Inh. a 10 µM
16	Inactivo	42% Inh. a 10 µM

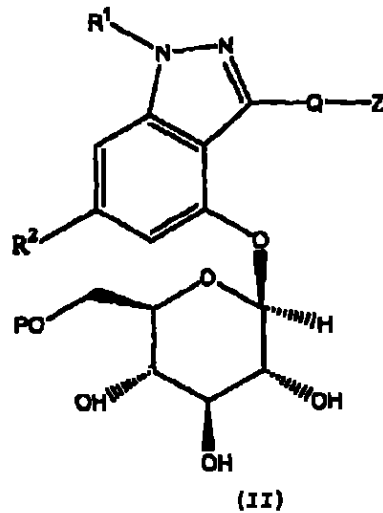
5 * probado solamente una vez.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un compuesto de la fórmula (II):

10



en donde R¹ es H o alquilo de C₁₋₄; R² es H, F, Cl, metoxi, o alquilo de C₁₋₃; Q
 15 es -(CH₂)_n- en donde n es 0, 1 ó 2; o, en donde R² es H, F, Cl, o metoxi,
 entonces Q se puede seleccionar de -CH₂-S; Z es sustituido o no sustituido, y
 se selecciona de cicloalquilo de C₃₋₇, fenilo, benzhidrilo, un heteroarilo de 5 ó 6
 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados
 de N, O y S, un biarilo, un biciclilo fusionado de 9 o 10 miembros o un
 20 heterobiciclilo fusionado, en donde el heterobiciclilo fusionado tiene entre 1 y 4
 heteroátomos independientemente seleccionado de N, O y S; P = H o acetilo;
 o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 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.

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

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es independientemente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , ciloalquilo de C_{3-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquiltio de C_{1-4} , aminoalquilo de C_{1-4} , mono- y di(alquilo de C_{1-4})amino, fenilo, heterociclilo de 5-6 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S; y en donde el sustituyente(s) puede ser independientemente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquiltio de C_{1-4} , fenoxi, $CONR^aR^b$, $-NHSO_2R^a$, y $-SO_2NR^aR^b$ en donde cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H y alquilo de C_{1-4} .

10

15

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo 4-sustituido, ciclopentilo 2- o 3-sustituido, fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-disustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilo, biarilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, piridilo 4-sustituido, benzo[b]tienilo, benzotiofenilo,

20

indanilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, o benzo[1,4]dioxano.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque Z es no sustituido o sustituido con entre 1 y 2
5 sustituyentes independientemente seleccionados de metoxi, etoxi, fluoro, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo y fenilo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es bifenilo, 4-etilfenilo, (4-propil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metiltiofenilo, benzofuran-5-ilo,
10 dihidrobenzofuran-5-ilo, naftilo, o dihidrobenzofuran-6-ilo, o (5-etiltio)fenilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es H, metilo, etilo, propilo, o isopropilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Q es $-(CH_2)_n-$; n es 1 ó 2; y R^2 es H, metilo, o
15 etilo.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque R^1 es metilo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque R^2 es H, metilo, o etilo; en donde Q es $-(CH_2)_n-$
20 y n es 1 ó 2; Z es fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo 4-sustituido, ciclopentilo 2- o 3-sustituido, fenilo 4-sustituido, fenilo 3,4-disustituido, tiofeno sustituido, tiofenilo, biarilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, piridilo 4-sustituido, benzo[b]tienilo, benzotiofenilo, indanilo, naftilo, 5,6,7,8-

tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, o benzo[1,4]dioxano; y en donde Z es no sustituido o sustituido con entre 1 y 2 sustituyentes independientemente seleccionados de metoxi, etoxi, fluoro, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo y fenilo.

5 13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es H, metilo, o etilo; en donde Q es $-(CH_2)_n$ y n es 1 ó 2; y Z es bifenilo, 4-etilfenilo, (4-propil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metiltiofenilo, benzofuran-5-ilo, dihidrobenzofuran-5-ilo, naftilo, o dihidrobenzofuran-6-ilo, o (5-etiltio)fenilo.

10 14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de 2-{3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido; 2-{3-(2-benzofuran-5-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-1,6-dimetil-1H-indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-etil-1H-indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido y 2-{3-(4-metoxi-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido.

15 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de 2-{3-(2-benzofuran-5-il-etil)-1H-indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}- β -D-glucopiranosido; 2-{6-

20

metil-3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-[6-metil-3-(2-naftalen-2-il-etil)-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi} β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(6-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi} β-D-glucopiranosido y 2-{3-(2-benzofuran-5-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-6-O-acetil-β-D-glucopiranosido.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de 2-{3-[2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi} β-D-glucopiranosido; 2-{3-(4-metoxi-fenilsulfanilmetil)-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-(2-ciclohexil-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido; 2-{3-[2-(4-metansulfonilamino-fenil)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-β-D-glucopiranosido y 2-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi}-6-O-acetil-β-D-gulcopiranosido.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de 2-[3-(4-etil-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido; 2-[6-metil-3-(4-propil-bencil)-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido; 2-[3-(4-metilsulfanil-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-glucopiranosido; 2-[3-(4-bifenil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]-β-D-

glucopiranosido; 2-[3-(4-ciclopropil-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido y 2-[3-(5-etiltiofen-2-ilmetil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido.

18.- 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]-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(2-benzofuran-5-il-etil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido; 2-[3-(4-etil-bencil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido y 2-[3-(5-etiltiofen-2-ilmetil)-6-metil-1H-indazol-4-iloxi]- β -D-glucopiranosido.

10 19.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 5, 6, 11, 12, 14, 15, 16, 17 ó 18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 14.

15 21.- Un método para tratar diabetes en un mamífero, el método comprende administrar a un mamífero que necesita tratamiento una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la reivindicación 19.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la diabetes es diabetes de tipo II.

20 23.- Un método para reducir la glucosa en el suero en un mamífero, el método comprende administrar a un mamífero que necesita tratamiento una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la reivindicación 19.

24.- Un método para tratar tolerancia a la glucosa alterada en un mamífero, el método comprende administrar a un mamífero que necesita tratamiento una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la reivindicación 19.

5 25.- Un método para tratar o inhibir tolerancia a la glucosa alterada en un mamífero, el método comprende administrar a un mamífero que necesita tratamiento una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la reivindicación 19.

26.- Un método para reducir el índice de masa corporal, peso
10 corporal o porcentaje de grasa corporal en un mamífero, el método comprende administrar a un mamífero que necesita tratamiento una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la reivindicación 19.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la reducción del índice de masa corporal es un
15 método para tratar obesidad o una condición de sobrepeso.

28.- Un método para inhibir el transportador de sodio-glucosa en una célula, exponiendo dicha célula a un compuesto de la reivindicación 1 o un metabolito del mismo.

29.- Un método para tratar diabetes o síndrome X, o síntomas o
20 complicaciones asociadas de los mismos en un sujeto, que comprende (a) administrar a dicho sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II); y (b) administrar a dicho sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un segundo agente antidiabético, dicha co-

administración siendo en cualquier orden y las cantidades conjuntamente efectivas combinadas proveyendo el efecto terapéutico deseado.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la diabetes o síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas de los mismos, se selecciona de IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome ovárico poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente vascular cerebral, enfermedad cardíaca, trastorno intestinal irritable, inflamación y cataratas.

31.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la diabetes o síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas de los mismos es IDDM.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la diabetes o síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas de los mismos es NIDDM.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la diabetes o síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas de los mismos es IGT p IFG.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque comprende adicionalmente administrar al sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un tercer agente antidiabético.

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

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

36.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque el inhibidor de reabsorción de glucosa es un
5 inhibidor de SGLT.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el inhibidor de reabsorción de glucosa es un inhibidor de SGLT1.

38.- El método de conformidad con la reivindicación 36,
10 caracterizado además porque el inhibidor de reabsorción de glucosa es un inhibidor de SGLT2.

39.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el inhibidor de reabsorción de glucosa es un compuesto de la fórmula (II) o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero,
15 racemato o mezcla racémica del mismo, éster, forma de profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la cantidad conjuntamente efectiva de un inhibidor de SGLT es de aproximadamente 10 a 1000 mg.

20 41.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la cantidad conjuntamente efectiva de un inhibidor de SGLT es una cantidad suficiente para reducir la excursión de glucosa en el plasma después de una comida.

42.- Un método para tratar el inicio de diabetes o síndrome X, o síntomas o complicaciones asociadas de los mismos en un sujeto, el método comprende (a) administrar a dicho sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II); y (b) administrar a dicho sujeto una
5 cantidad conjuntamente efectiva de un segundo agente antidiabético, dicha co-administración siendo en cualquier orden y las cantidades conjuntamente efectivas combinadas proveyendo el efecto profiláctico deseado.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado además porque el inicio es del estado pre-diabético a NIDDM.

10 44.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (II), un segundo agente antidiabético y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45.- Un procedimiento para formular una composición farmacéutica, que comprende formular juntos un compuesto de la fórmula (II),
15 un segundo agente antidiabético y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

46.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar uno o más compuestos de la fórmula (II) en combinación con un segundo agente antidiabético para la preparación de un medicamento para tratar una condición seleccionada de IDDM, NIDDM, IGT,
20 IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome ovárico poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente vascular cerebral, enfermedad cardíaca, trastorno intestinal irritable, inflamación y cataratas.

47.- Un método para inhibir la progresión de una condición prediabética en un sujeto para una condición diabética, que comprende (a) administrar a dicho sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II); y (b) administrar a dicho sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un agente antidiabético, dicha co-administración siendo en cualquier orden y las cantidades conjuntamente efectivas combinadas proveyendo el efecto inhibidor deseado.

48.- El método de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque la condición es IGT o IFG.

10 49.- El método de conformidad con la reivindicación 47, 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.

50.- El método de conformidad con la reivindicación 47, en 15 caracterizado además porque el inhibidor de reabsorción de glucosa es un inhibidor de SGLT.

51.- El método de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque el inhibidor de reabsorción de glucosa es un compuesto de la fórmula (II), que tiene opcionalmente uno o más grupos protectores de hidroxilo o diol, o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica del mismo, éster, forma de 20 profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



104
102

**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

República de Colombia

108
103

INFORME DE PROTOCOLO



Expediente 06-59595

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 él (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

106
104

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No. 6 59595
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 430
	Oficio No.

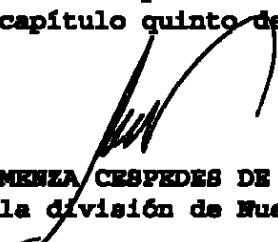
07359

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 CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 13 JUL 2006
adpa1