

**DERIVADOS BICÍCLICOS Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE INCLUYE
LOS MISMOS**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un nuevo
derivado bicíclico que tiene una actividad inhibidora contra
los transportadores ligados de sodio-glucosa (SGLT) presentes
en los intestinos y riñones, o una sal, isómero, hidrato o
solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una
10 composición farmacéutica que incluye estos como un
ingrediente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Debido al estilo de vida de dieta occidental y la
15 falta crónica de ejercicio, aproximadamente trescientos
millones de personas en todo el mundo sufren de diabetes
mellitus tipo II, que se caracteriza por la hiperglucemia
resultante de la producción de glucosa hepática excesiva y la
resistencia periférica a la insulina, y está creciendo el
20 número de pacientes diabéticos. Las terapias de dieta y
ejercicio son esenciales para el tratamiento de diabetes,
pero la insulina o varios agentes antidiabéticos orales se
usan aún más cuando estas terapias no tienen suficientemente
control de los síntomas de los pacientes.

En los últimos años, se ha usado un compuesto de biguanida, un compuesto de sulfonilurea, un modificador de la resistencia a la insulina, y un inhibidor de α -glucosidasa como agentes antidiabéticos, pero estos agentes antidiabéticos tienen varios efectos secundarios. Por ejemplo, el compuesto de biguanida provoca acidosis láctica, el compuesto de sulfonilurea causa hipoglucemia grave, el modificador de resistencia a la insulina causa hinchazón e insuficiencia cardíaca, y el inhibidor de α -glucosidasa provoca la distensión abdominal y diarrea. En tales situaciones, hay una necesidad para el desarrollo de fármacos novedosos que son capaces de tratar diabetes sin causar los efectos secundarios descritos anteriormente.

En los últimos años, la teoría de toxicidad de la glucosa en la que se asocia la hiperglucemia con la aparición de la diabetes, y se ha informado trastornos progresivos tales como complicaciones de la diabetes. Es decir, la hiperglucemia crónica provoca una disminución en la secreción de insulina y una reducción en la sensibilidad a la insulina, lo que resulta en la diabetes de auto-empeoramiento debido a un aumento en la concentración de glucosa en la sangre [ver Diabetologia (1985) 28, pág. 119; y Diabetes Care (1990) 13, pág. 610]. Por lo tanto, la hiperglucemia se puede tratar para detener el ciclo de auto-empeoramiento descrito

anteriormente, al trabajar o prevenir así de esta manera la diabetes.

Como un método para tratar hiperglucemia, se puede contemplar un método de secretar directamente una cantidad
5 excesiva de glucosa en la orina de manera que la concentración de glucosa en sangre disminuye hasta un rango normal. Por ejemplo, cuando se inhiben los transportadores vinculados de sodio-glucosa (SGLT) presentes en túbulos contorneados proximales del riñón, se inhibe la reabsorción
10 de glucosa en el riñón, y de este modo, se estimula la secreción de glucosa en la orina, lo que resulta en una disminución en la concentración de glucosa en la sangre. De hecho, se confirmó que, cuando florizina que tiene una actividad inhibitoria de SGLT se administra por vía
15 subcutánea continua en un modelo de animal diabético, la hiperglucemia puede volver a un estado normal, y un nivel de glucosa en la sangre puede mantenerse durante un largo tiempo en un normales gama, lo que resulta en un aumento en la secreción de insulina y la mejora de la tolerancia a la
20 insulina [véase Journal of Clinical Investigation (1987) 79, pág. 1510; ibídem. pág. 1037; ibídem. pág.5 61].

También, mientras que un modelo de animal diabético es tratado con el inhibidor de SGLT durante un largo tiempo, el inhibidor de SGLT no causa efectos secundarios en el riñón
25 del animal y se exhibe una respuesta de secreción de insulina

incrementada y sensibilidad a la insulina mejorada sin causar ningún desequilibrio en el nivel de electrolitos en la sangre. Como resultado, se impide la aparición y progresión de la nefropatía y neuropatía diabética [véase Journal of
5 Medicinal Chemistry (1999) 42, p5311; y British Journal of Pharmacology (2001) 132, pág. 578].

Consecuentemente, de los resultados descritos anteriormente se puede esperar que el inhibidor de SGLT aumenta la secreción de insulina y mejora la tolerancia a la
10 insulina mediante la reducción de un nivel de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, y también evita la aparición y progresión de la diabetes y complicaciones diabéticas.

SUMARIO DE LA INVENCION

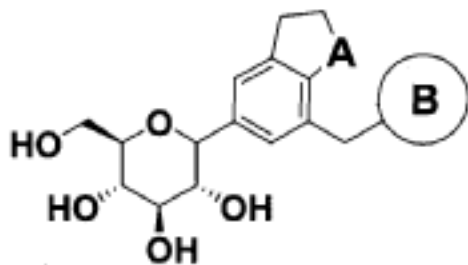
15 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado bicíclico que tiene una actividad inhibidora frente a los transportadores vinculados de sodio-glucosa (SGLT) presentes en los intestinos y riñones, o una sal, isómero, hidrato o solvato
20 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que incluye el compuesto como un ingrediente activo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención,
25 se proporciona un derivado bicíclico representado por la

siguiente Fórmula 1, o una sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos:

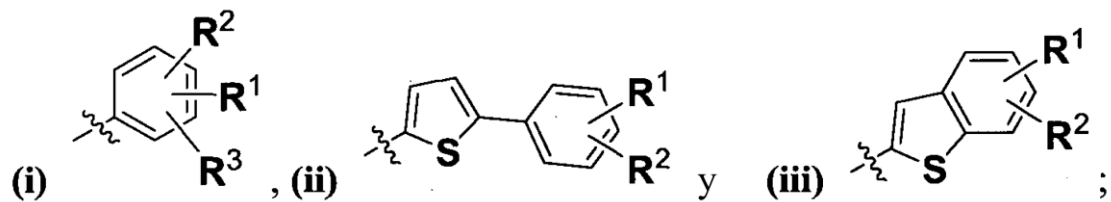
Fórmula 1



en donde

A es $-O-$ o $-CH_2-$;

el anillo B se selecciona del grupo que consiste de las siguientes fórmulas estructurales (i), (ii) y (iii):



R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-8} , alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , o cicloalquiloxi de C_{3-6} , en el que el alquilo de C_{1-8} , alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , y cicloalquiloxi de C_{3-6} puede ser cada uno independientemente

sustituido con 1 a 5 grupos fluoro, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₈, de 3 a 6 miembros heterocicloalquiloxi, o grupos alquilsulfonilo de C₁₋₃, en donde el alcoxi de C₁₋₈ puede estar sustituido con uno a dos
 5 grupos alcoxi de C₁₋₈ o cicloalquiloxi de C₃₋₆;

R¹ y R² sustituidos en dos átomos de carbono adyacentes pueden estar unidos para formar puente de alquilenos de C₃₋₅, en donde uno o dos grupos metileno en el puente de alquilenos de C₃₋₅ pueden ser reemplazados cada uno
 10 independientemente con -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, o -N(-R⁴)-, y los grupos metileno no reemplazados pueden ser cada uno independientemente sustituidos con 1 a 4 halógenos o grupos metilo;

R⁴ es H o bencilo; y

15 el heterocicloalquilo incluye al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye el derivado bicíclico representado por la Fórmula 1,
 20 o la sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

La presente invención también proporciona un uso del derivado bicíclico de la Fórmula 1, o de la sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para

la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad o afección mediada por hiperglucemia.

La presente invención también proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad o afección mediada por hiperglucemia en un mamífero, que incluye administrar el derivado bicíclico de la Fórmula 1, o de la sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero.

El derivado bicíclico de la Fórmula 1 de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención, o de la sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos inhibe eficazmente la actividad de SGLT, y por lo tanto se puede usar como un agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades causadas por la hiperglucemia, tal como diabetes incluyendo diabetes que depende de insulina (diabetes mellitus tipo I) y diabetes que no depende de insulina (diabetes mellitus tipo II), complicaciones diabéticas, y obesidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los objetos y características anteriores y otros de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toma junto con los dibujos adjuntos, que muestran respectivamente:

La Figura 1: es un gráfico que ilustra las concentraciones de glucosa en sangre que dependen del tiempo después de que se administran oralmente a ratones un compuesto del Ejemplo 1, 5% 1-metil-2-pirrolidinona como un
5 vehículo, una solución mezclada de 20% PEG y 75% difofato de sodio 20 mM, y canagliflozina como un control; y

La Figura 2: es un gráfico que ilustra un área bajo la curva (AUC) en un intervalo de tiempo de 0 a 2 horas después del compuesto del Ejemplo 1, 5% de L-metil-2-
10 pirrolidinona como un vehículo, una solución mixta de 20% de PEG y 75 % difofato de sodio 20 mM, y canagliflozina como control se administran por vía oral a los ratones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle.

El término "halógeno" o "halo" usado en la presente invención se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo, o un grupo fluoro, grupo cloro, grupo bromo, o grupo yodo.

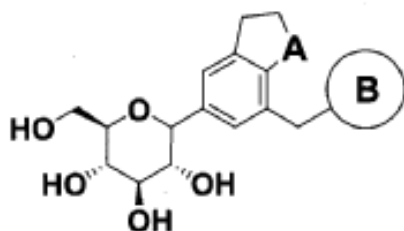
20 El término "alquilo" usado en este documento se refiere a una cadena radical hidrocarburo de C₁ a C₈ lineal o ramificada, saturada. Específicamente, el alquilo puede incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo,
25 octilo, y similares, pero no se limita a ello.

El término "cicloalquilo" usado en este documento se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares, pero no se limita a ello.

Salvo que se indique específicamente lo contrario, el término "heterocicloalquilo" usado en este documento se refiere a un heterocicloalquilo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N y S en un anillo de cicloalquilo. El heterocicloalquilo puede incluir oxetano, tetrahidrofurano, dioxolano, dioxano, pirrolidina, o piperidina, pero no se limita a ello.

Una modalidad ilustrativa de la presente invención proporciona un derivado bicíclico representado por la siguiente Fórmula 1, o una sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos:

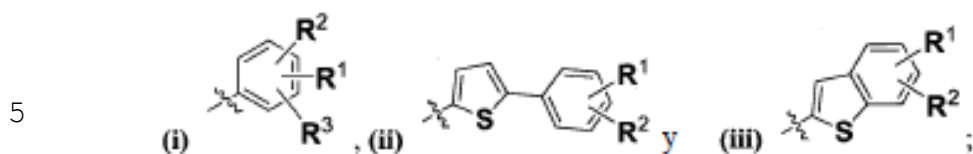
Formula 1



en donde

A es -O- o -CH₂-;

el anillo B se selecciona del grupo que consiste de las siguientes fórmulas estructurales (i), (ii) y (iii):



R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-8} , alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , o cicloalquiloxi de C_{3-6} , en el que el alquilo de C_{1-8} , alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , y cicloalquiloxi de C_{3-6} puede ser cada uno independientemente sustituido con 1 a 5 grupos fluoro, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , heterocicloalquiloxi de 3 a 6 miembros, o grupos alquilsulfonilo de C_{1-3} , en el que el alcoxi de C_{1-8} puede estar sustituido con uno a dos grupos alcoxi de C_{1-8} o cicloalquiloxi de C_{3-6} ;

R^1 y R^2 sustituidos en dos átomos de carbono adyacentes pueden estar unidos para formar puente de alqueno de C_{3-5} , en donde uno o dos grupos metileno en el puente de alqueno de C_{3-5} pueden estar reemplazados cada uno independientemente con $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, o $-N(-R^4)-$, y los grupos metileno no reemplazados pueden ser cada uno independientemente sustituido con 1 a 4 halógenos o grupos metilo;

R^4 es H o bencilo; y

el heterocicloalquilo, incluye al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S.

En una modalidad preferida del compuesto de Fórmula
5 1,

A es $-O-$ o $-CH_2-$;

el anillo B está representado por la Fórmula Estructural (i);

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente H,
10 halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-8} , alqueno de C_{2-7} ,
alquino de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , o
cicloalquiloxi de C_{3-6} , en donde el alquilo de C_{1-8} , alqueno de
de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} ,
y cicloalquiloxi de C_{3-6} puede ser cada uno independientemente
15 sustituido con 1 a 3 grupos fluoro, alquilo de C_{1-4} ,
cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , heterocicloalquiloxi de 3
a 6 miembros, o grupos sulfonilo metilo, en donde el alcoxi
de C_{1-8} puede estar sustituido con uno a dos grupos alcoxi de
 C_{1-8} o cicloalquiloxi de C_{3-6} ;

20 R^1 y R^2 sustituidos en dos átomos de carbono
adyacentes pueden estar unidos entre sí para formar puente de
alquileno de C_{3-5} , en donde uno o dos grupos metileno en el
puente de alquileno de C_{3-5} pueden estar reemplazados cada uno
independientemente con $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$,
25 $C(=O)-$, o $-N(-R^4)-$, y los grupos metileno no reemplazados

pueden ser cada uno independientemente sustituidos con uno a dos grupos fluoro o grupos metilo;

R^4 es H o bencilo; y

el heterocicloalquilo incluye al menos un
5 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S.

En una modalidad preferida del compuesto de Fórmula 1,

A es -O- o -CH₂-;

el anillo B está representado por la Fórmula
10 Estructural (ii) o (iii); y

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, o alquilo de C₁₋₈.

En una modalidad preferida del compuesto de Fórmula 1,

15 A es -O-;

el anillo B está representado por la Fórmula Estructural (i);

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₇, alquino de C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₈, o cicloalquilo de C₃₋₆, en donde el alquilo de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₇, alquino de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₈, y cicloalquilo de C₃₋₆ puede ser cada uno independientemente sustituido con 1-3 grupos fluoro, alquilo de C₁₋₄,
20 cicloalquilo de C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₈, heterocicloalquilo de 3
25

a 6 miembros o grupos metilsulfonilo, en donde el alcoxi de C_{1-8} puede estar sustituido con uno a dos grupos alcoxi de C_{1-8} o cicloalquiloxi de C_{3-6} ;

R^1 y R^2 sustituidos en dos átomos de carbono
 5 adyacentes pueden estar unidos para formar puente de alquilenos de C_{3-5} , en donde uno o dos grupos metileno en el puente de alquilenos de C_{3-5} pueden estar reemplazados cada uno independientemente con $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, o $-N(-R^4)-$, y los grupos metileno no reemplazados
 10 pueden ser cada uno independientemente sustituido con uno a dos grupos fluoro o grupos metilo;

R^4 es H o bencilo; y

el heterocicloalquilo incluye al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S.

15 En una modalidad preferida del compuesto de Fórmula 1,

A es $-O-$;

el anillo B está representado por la Fórmula Estructural (ii) o (iii);

20 R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-8} , alquienilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , o cicloalquiloxi de C_{3-6} , en el que el alquilo de C_{1-8} , alquienilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , o cicloalquiloxi de
 25 C_{3-6} , puede ser cada uno independientemente sustituido con 1 a

3 grupos fluoro, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₈, heterocicloalquiloxi de 3 a 6 miembros, o grupos metilsulfonilo, en donde el alcoxi de C₁₋₈ puede estar sustituido con uno a dos grupos alcoxi de C₁₋₈ o
 5 cicloalquiloxi C₃₋₆;

R¹ y R² sustituidos en dos átomos de carbono adyacentes pueden estar unidos para formar puente de alquilenos de C₃₋₅, en donde uno o dos grupos metileno en el C₃₋₅ puente de alquilenos pueden estar reemplazados cada uno
 10 independientemente con -O-, -S-, -S (=O) -, -S (=O)₂ -, -C(=O) -, o -N(-R⁴)-, y los grupos metileno no reemplazados pueden ser cada uno independientemente sustituido con uno a dos grupos o grupos fluorometilo;

R⁴ es H o bencilo; y
 15 el heterocicloalquilo incluye al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S.

En una modalidad preferida del compuesto de Fórmula 1,

A es -CH₂-;
 20 el anillo B está representado por la Fórmula Estructural (i), (ii) o (iii);

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₈, alquilenilo de C₂₋₇, alquiniilo de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₈, o
 25 cicloalquiloxi C₃₋₆, en donde el alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo

de C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₈, y cicloalquiloxi de C₃₋₆ puede ser cada uno independientemente sustituido con 1 a 5 grupos fluoro, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₆, o grupos alcoxi de C₁₋₈; y

5 R¹ y R² sustituidos en dos átomos de carbono adyacentes pueden estar unidos entre sí para formar puente de alquilenos de C₃₋₅, en donde uno o dos grupos metileno en el puente de alquilenos de C₃₋₅ pueden ser sustituidos por un átomo de oxígeno, y los grupos metileno que no se sustituyen
10 con átomos de oxígeno pueden ser cada uno independientemente sustituido con uno a dos fluoro o grupos metilo.

En una modalidad más preferida del compuesto de Fórmula 1,

A es -CH₂-;

15 el anillo B está representado por la Fórmula Estructural (i);

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₈, alquilenilo de C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₈, o cicloalquiloxi de C₃₋₆, en
20 donde el C₁₋₈ alquilo, cicloalquilo de C₃₋₆, alcoxi de C₁₋₈, y cicloalquiloxi de C₃₋₆ pueden ser cada uno independientemente sustituidos con 1 a 3 grupos fluoro, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₆, o grupos alcoxi de C₁₋₈; y

R¹ y R² sustituidos en dos átomos de carbono
25 adyacentes pueden estar unidos para formar puente de

alquileo de C_{3-5} , en donde uno o dos grupos metileno en el
 puente de alquileo de C_{3-5} pueden ser sustituidos por un
 átomo de oxígeno, y grupos metileno que no se sustituyen con
 átomos de oxígeno pueden ser cada uno independientemente
 5 sustituido con uno a dos grupos fluoro o metilo.

En una modalidad mucho más preferida del compuesto
 de la Fórmula 1,

A es $-CH_2-$;

el anillo B se representa la Fórmula Estructural
 10 (i); y

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, un
 grupo fluoro, un grupo cloro, un grupo hidroxilo, alquilo de C_{1-6} ,
 cicloalquilo de C_{3-6} , o alcoxi de C_{1-6} , en donde el alquilo
 de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} pueden ser cada uno independientemente
 15 sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo de C_{1-6} o fluoro; y

R^1 y R^2 sustituidos en dos átomos de carbono
 adyacentes pueden estar unidos entre sí para formar $-O-(R^4)_n-$
 $O-$ (en la que n es 1 o 2, y R^4 cada uno es independientemente
 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, o $-C(CH_3)_2-$).

20 En una modalidad preferida del compuesto de Fórmula
 1,

A es $-CH_2-$;

el anillo B está representado por la Fórmula
 Estructural (ii) o (iii);

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-8} , alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi C_{1-8} , o cicloalquiloxi de C_{3-6} , en donde el alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-8} , y cicloalquiloxi de C_{3-6} pueden ser cada uno independientemente sustituido con 1 a 5 grupos fluoro, alquilo de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-6} , o grupos alcoxi de C_{1-8} ; y

R^1 y R^2 sustituidos en dos átomos de carbono adyacentes pueden estar unidos para formar puente de alqueno de C_{3-5} , en donde uno o dos grupos metileno en el puente de alqueno de C_{3-5} pueden ser sustituidos por un átomo de oxígeno, y grupos metileno que no se sustituyen con átomos de oxígeno pueden ser cada uno independientemente sustituido con uno a dos grupos fluoro o metilo.

Los ejemplos específicos del derivado bicíclico de la Fórmula 1 de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención se describen a continuación, o una sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden usar:

1) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-hidroximetil-tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol;

- 2) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-etilbencil) -2, 3-dihidrobenzofuran-5-il) -6-hidroximetil-tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 3) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -2-hidroximetil-6- (7- (4-n-propilbencil) -2, 3-dihidrobenzofuran-5-il) -tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 4) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -2-hidroximetil-6- (7- (4-trifluorometilbencil) -2, 3-dihidrobenzofuran-5-il) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 5) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -2-hidroximetil-6- (7- (4-trifluorometoxibencil) -2, 3-dihidrobenzofuran-5-il) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 6) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-fluorobencil) -2, 3-dihidrobenzofuran-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 7) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- ((2, 3-dihidrobenzo [b] [1, 4] dioxin-6-il) metil) -2, 3-dihidrobenzofuran-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 8) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4- (ciclopropilmetoxi) bencil) -2, 3-dihidrobenzofuran-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 9) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-etoxi-3-fluorobencil) -2, 3-dihidrobenzofuran-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;

- 10) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-etoxi-2-fluorobencil) -
2, 3-dihidrobenzofuran-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-
piran-3, 4, 5-triol;
- 11) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-hidroxibencil) -2, 3-
5 dihidrobenzofuran-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-
3, 4, 5-triol;
- 12) (2S, 3S, 4R, 5R, 6S) -2- (hidroximetil) -6- (7- (4- (3-
(metilsulfonil) propoxi) bencil) -2, 3-dihidrofuran-5-
il) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 10 13) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-etoxibencil) -2, 3-
dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-
3, 4, 5-triol;
- 14) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -2- (hidroximetil) -6- (7- (4-
metoxibencil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) tetrahidro-2H-piran-
15 3, 4, 5-triol;
- 15) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -2- (hidroximetil) -6- (7- (4-
metilbencil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) tetrahidro-2H-piran-
3, 4, 5-triol;
- 16) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-etilbencil) -2, 3-
20 dihidro- 1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-
3, 4, 5-triol;
- 17) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -2- (hidroximetil) -6- (7- (4-
propilbencil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) tetrahidro-2H-piran-
3, 4, 5-triol;

- 18) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-isopropilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 19) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(7-bencil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 20) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(7-(4-etoxi-3-fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 21) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(7-(4-etoxi-2-fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 22) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 23) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(7-(4-etoxi-2,6-dimetilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 24) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 25) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(7-(3-fluoro-4-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

26) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (2-fluoro-4-metilbencil) -
2,3-dihidro-1H-inden-5-il) -25 6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-
piran-3,4,5-triol;

27) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (3,4-dimetoxibencil) -2,3-
5 dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-
3,4,5-triol;

28) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-etil-3-fluorobencil) -
2,3-dihidro- 1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-
piran-3,4,5-triol;

10 29) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (benzo[d][1,3]dioxol-5-
ilmetil) -2,3-dihidro-1H-inden-5-il) -6-
hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

30) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- ((2,3-dihidrobencio[1,4
]dioxin-6-il) metil) -2,3-dihidro-1H-inden-5-il) -6-
15 (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

31) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4- (tert-butil) bencil) -
2,3-dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-
piran-3,4,5-triol;

32) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (3,4-dimetilbencil) -2,3-
20 dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-
3,4,5-triol;

33) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -2- (hidroximetil) -6- (7- (3-
metilbencil) -2,3-dihidro-1H-inden-5-il) tetrahidro-2H-piran-
3,4,5-triol;

- 34) (2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -2- (hidroximetil) -6- (7- (4- (2, 2, 2-trifluoroetoxi) bencil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 35) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- ((2, 2-dimetilbenzo[d][1, 3]dioxol-5-il) metil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 36) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- ((5- (4-fluorofenil) tiofen-2-il) metil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 37) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (benzo[b]tiofen-2-il metil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 38) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-ciclopropilbencil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol;
- 39) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-ciclopropil-2-fluorobencil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol; y
- 40) (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- (7- (4-clorobencil) -2, 3-dihidro-1H-inden-5-il) -6- (hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3, 4, 5-triol.

El derivado bicíclico de la Fórmula 1, o de la sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos está incluido en el ámbito de aplicación del

compuesto de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención.

Esta sal farmacéuticamente aceptable puede ser usada cuando la sal farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable incluye una sal de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, o ácido bromhídrico; una sal de un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido gástrico, ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embónico, ácido aspártico, ácido glutámico, o el ácido acetilsalicílico (aspirina); una sal de un aminoácido tal como glicina, alanina, valina, isoleucina, serina, cisteína, cistina, asparagina, glutamina, lisina, arginina, tirosina, o prolina; sales de ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico; una sal de metal alcalino tal como sodio o potasio; o una sal iónica de amonio.

Además, la sal farmacéuticamente aceptable puede incluir una sal de adición de base orgánica formada a partir

de una base orgánica tal como tris (hidroximetil) metilamina, diciclohexilamina, etc.

Esta sal farmacéuticamente aceptable del derivado bicíclico de la Fórmula 1 se puede preparar usando métodos
5 convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar mediante la disolución del derivado bicíclico de la Fórmula 1 en un disolvente miscible en agua tal como metanol, etanol, acetona, o 1,4-dioxano, la adición de un ácido libre o base a
10 la mezcla resultante, y cristalizar la mezcla.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener un centro de carbono quiral, y por lo tanto pueden estar presentes en la forma de un isómero R o S, un compuesto racémico, un enantiómero individual o una mezcla,
15 un diastereómero individual o una mezcla, y todos estos estereoisómeros y una mezcla de los mismos se incluyen en el alcance de la presente invención.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención también pueden incluir un hidrato o solvato del
20 derivado bicíclico representado por la Fórmula 1. El hidrato o solvato se pueden preparar usando un método conocido, y pueden ser no tóxico y soluble en agua, y en particular, que puede ser preferentemente agua o un hidrato o solvato que tiene 1 -5 moléculas de disolvente alcohólico (especialmente
25 etanol, etc.) unido a la misma.

El derivado bicíclico de la Fórmula 1 de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención, o de la sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos puede ser usado efectivamente para
5 prevenir o tratar una enfermedad o afección mediada por la hiperglucemia mediante la inhibición de la actividad SGLT.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye el derivado bicíclico de la Fórmula 1, o la sal, isómero, hidrato o solvato
10 farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

La composición farmacéutica de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención se puede usar para inhibir la actividad SGLT, prevenir o tratar la
15 enfermedad mediada por la hiperglucemia o condición como la diabetes, una enfermedad relacionada con la diabetes y las complicaciones diabéticas de ese modo.

La diabetes incluye diabetes dependiente de insulina (diabetes mellitus tipo I), y la diabetes no
20 insulino-dependiente (diabetes mellitus tipo II), y también incluye otros tipos de diabetes desarrolladas por ciertas causas.

Los ejemplos de la enfermedad relacionada con la diabetes pueden incluir la obesidad, hiperinsulinemia, una
25 alteración en el metabolismo de glucosa, hiperlipidemia,

hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, un metabolismo de lípidos deteriorada, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia, gota, etc., pero no se limita a ellos.

5 Las complicaciones de la diabetes incluyen tanto las complicaciones agudas como las complicaciones crónicas.

Las complicaciones agudas pueden incluir la hiperglucemia (cetoacidosis, etc.), síntomas de infección de diabéticos (infección de la piel, infección de tejidos
10 blandos, infecciones del tracto biliar, infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario, etc.), etc.

Las complicaciones crónicas pueden incluir microangiopatía diabética (nefrosis, insuficiencia renal, retinosis, etc.), esclerosis arterial diabética
15 (aterosclerosis, infarto de miocardio, infarto cerebral, oclusión arterial periférica, etc.), trastornos de los nervios diabéticos (trastornos de los nervios sensoriales, trastornos del nervio motor, trastornos autonómicos nerviosos, etc.), úlceras diabéticas, etc.

20 Las principales complicaciones de la diabetes pueden incluir retinosis diabética, insuficiencia renal diabética, y trastorno nervioso diabético, pero no se limita a esto.

Además de los inhibidores de la actividad SGLT, el
25 compuesto de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la

presente invención también se puede usar junto con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antidiabéticos que tienen diferentes mecanismos, agentes de complicaciones antidiabéticas, y agentes
5 antihiperlipidémicos, agentes antihipertensivos.

Se puede esperar que el compuesto de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención tenga un efecto sinérgico en el tratamiento de la enfermedad cuando el compuesto se combina con otro fármaco, en comparación con los
10 efectos obtenidos cuando el compuesto y el fármaco se usan solos en preparaciones individuales. Conciencia

En primer lugar, el agente antidiabético o agente de complicación antidiabética que se puede usar en combinación, por ejemplo, puede incluir un intensificador de
15 sensibilidad a insulina, un inhibidor de α -glucosidasa, un compuesto de biguanida, un secretagogo de insulina, una preparación de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un agonista de quinasa receptor de insulina, un inhibidor de tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de
20 dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de gluconeogénesis, un inhibidor de fructosa bisfosfatasa, un inhibidor de piruvato deshidrogenasa, un activador de
25 glucoquinasa, D-chiro-inositol, un agonista de péptido 1

similar a glucógeno, amirina, un análogo de amirina, un agonista de amirina, un antagonista de receptor de glucocorticoides, un inhibidor de 11α -hidroxiesteroide deshidrogenasa, un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de proteína quinasa C, un antagonista de receptor de ácido α -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor de factor de transcripción de NF- α B, un inhibidor de IKK α , un inhibidor de peroxidasa lipídica, un inhibidor de dipeptidasa ácida ligado a alfa N-acetilada, un factor crecimiento I similar a la insulina, un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un análogo de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un factor de crecimiento endotelial (EGF), un factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodéxido, Y-128, TAR-428, etc.

Más particularmente, los ejemplos del agente antidiabético y el agente de complicación antidiabética usa en este documento puede incluir los siguientes fármacos, pero no se limitan a los mismos.

El compuesto de biguanida metformina puede incluir ácido clorhídrico, fenformina, etc.

Entre secretagogos de insulina, un secretagogo de la insulina a base de sulfonilurea puede, por ejemplo, incluir gliburida (glibenclamida), glipizida, gliclazida,

cloropropamida, etc., y un secretagogo de la insulina no basado en sulfonilurea puede incluir nateglinida, repaglinida, mitiglinida, etc.

La preparación de insulina incluye insulina humana
5 recombinante genéticamente, y la insulina de origen animal. La insulina puede ser clasificada en tres categorías de acuerdo con un tiempo de acción, en particular clasificada en insulina de acción inmediata (insulina humana, insulina neutral humana), insulina de acción intermedia (una
10 suspensión acuosa de insulina-insulina isofánica humana, una suspensión acuosa de insulina neutra humana-insulina isofánica humana, una suspensión acuosa insulina humana de zinc, una suspensión acuosa de insulina de zinc), e insulina de acción prolongada (una suspensión de insulina humana de
15 zinc cristalina).

El inhibidor de α -glucosidasa puede incluir acarbosa, voglibosa, miglitol, etc.

El potenciador de sensibilidad a la insulina puede incluir troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, MK-767
20 (KRP-297), tesaglitazar, LM4156, LY510929, TY-51501, GW-501516, etc.

El inhibidor de tripeptidil peptidasa II puede incluir UCL-139, etc.

El inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV puede incluir sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, anagliptin, alogliptina, gemigliptin, etc.

El inhibidor de aldosa reductasa puede incluir
5 gamolenato de ascorbilo, tolrestat, epalrestat, fidarestat, sorbinil, ponalrestrat, risarestat, zenarestat, etc.

El antagonista del receptor del ácido α -aminobutírico puede incluir topiramato, etc.

El antagonista de los canales de sodio puede
10 incluir mexiletina de ácido clorhídrico, etc.

El inhibidor de factor de transcripción NF- α B puede incluir dexlipotam, etc.

El inhibidor de peroxidasa lipídica puede incluir mesilato de tirilazad, etc.

15 El inhibidor de la dipeptidasa ácida ligada a alfa N-acetilada puede incluir GPI-5693, etc.

El derivado de la carnitina puede incluir -a

A continuación, el agente antihiperlipidémico y el agente antihipertensivo que puede usarse en combinación
20 pueden, por ejemplo, incluir una hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un compuesto basado en fibrato, un agonista receptor de α_3 -adrenalina, un activador de AMPK, un inhibidor de acil coenzima A:colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista de receptor de hormona tiroidea, un
25 inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de

lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un agonista del receptor de lipoproteína de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del transportador de ácidos biliares conjugado con sodio, un inhibidor de la proteína de transporte de ésteres de colesterol, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima conversora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, una agente diurético, un antagonista del calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente simpatolítico, un agente antihipertensivo central, un agonista de receptor α_2 -adrenalina, un fármaco antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico, un agente alcalinizante de orina, un agente anorexígeno, un inhibidor ACE, un agonista del receptor de adiponectina, un agonista de GPR40, un antagonista de GPR40, etc.

Más particularmente, los ejemplos del agente antihiperlipidémico y el agente antihipertensivo usado en este documento puede incluir los siguientes fármacos, pero no se limitan a los mismos.

El inhibidor de la reductasa de hidroximetilglutaril coenzima A puede incluir provastatina, lovastatina, pravastatina, cerivastatina, pitavastatina, etc.

El compuesto a base de fibrato puede incluir
5 fenofibrato, bezafibrato, beclobrato, binifibrato, etc.

El inhibidor de la escualeno sintasa puede incluir TAK-475, un derivado de α -fosfonosulfonato (ver Patente de Estados Unidos No. 5,712,396), etc.

El inhibidor de acilcoenzima A :
10 colesteroiltransferasa puede incluir CI-1011, NTE-122, FCE-27677, RP-73163, MCC-147, DPU-129, etc.

El agonista del receptor de lipoproteínas de baja densidad puede incluir MD-700, LY-295427, etc.

El inhibidor de la proteína de transferencia de
15 triglicéridos microsomales (inhibidor de MTP) puede incluir los compuestos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,739,135, 5,712,279, y 5,760,246, etc.

El agente anorexígeno puede incluir un agonista de adrenalina-noradrenalina (mazindol, efedrina, etc.), un
20 agonista de la serotonina (un inhibidor de reabsorción de serotonina, por ejemplo, fluvoxamina, etc.), un agonista de adrenalina serotonina (sibutramina, etc.), un agonista del receptor de melanocortina 4 (MC4R), una hormona α -estimulante de los melanocitos (α -MSH), la leptina, una transcripción
25 regulada por cocaína y anfetamina (CART), etc.

El agonista del receptor de la hormona tiroidea puede incluir liotironina sódica, levotiroxina sódica, etc.

El inhibidor de absorción de colesterol puede incluir ezetimibe, etc.

5 El inhibidor de lipasa puede incluir orlistat, etc.

El inhibidor de carnitina palmitoiltransferasa puede incluir etomoxir, etc.

El derivado de ácido nicotínico puede incluir ácido nicotínico, una amida de ácido nicotínico, nicomol,
10 nicorandil, etc.

El inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede incluir captopril, maleato de enalapril, alacepril, cilazapril, etc.

El antagonista del receptor de la angiotensina II
15 puede incluir candesartán cilexetilo, losartán potásico, mesilato de eprosartán, etc.

El inhibidor de la enzima conversora de endotelina puede incluir CGS-31447, CGS-35066, etc.

Por ejemplo, el compuesto de acuerdo con una
20 modalidad ilustrativa de la presente invención se usa preferiblemente junto con al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en el potenciador de la sensibilidad a la insulina, el inhibidor de α -glucosidasa, el compuesto de biguanida, el secretagogo de insulina, la preparación de

insulina, y el inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV con el fin de tratar la diabetes, etc.

Además, el compuesto de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención se usa preferiblemente
5 junto con al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, el compuesto basado en fibrato, el inhibidor de la escualeno sintasa, inhibidor de la acil coenzima A:colesterol aciltransferasa, el agonista de baja densidad receptor de
10 lipoproteína, el inhibidor de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, y el agente anorexígeno para tratar la hiperlipidemia, hipertensión, etc.

La composición farmacéutica de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención incluye el
15 derivado bicíclico representado por la Fórmula 1, o de la sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo. En este caso, un vehículo, aditivo o excipiente típico farmacéuticamente aceptable se puede añadir a la composición farmacéutica, y la
20 mezcla resultante se puede formular en una preparación convencional conocida en la técnica, por ejemplo, una preparación oral o parenteral tal como un comprimido, una cápsula, una pastilla, un líquido, una suspensión, etc.

Una preparación sólida para la administración oral
25 se puede preparar mezclando al menos un aditivo, por ejemplo,

almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, o gelatina, con uno o más derivados bicíclicos de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención. Además, además de estos aditivos, se puede usar un agente lubricante, tal como estearato de magnesio o talco.

Una suspensión, un líquido para uso interno, una emulsión, jarabe, y similares se pueden usar en una preparación líquida para la administración oral. Además, diversos aditivos, por ejemplo, un agente humectante, un agente edulcorante, un agente saborizante, un conservante, y similares se pueden usar, además de los diluyentes usados con frecuencia simples, tales como agua y parafina líquida.

Una solución acuosa estéril, un disolvente no acuoso, un agente de suspensión, una emulsión, una preparación liofilizada, un supositorio, y similares se incluyen en una preparación para la administración parenteral.

Un aceite vegetal tal como propilenglicol, polietilenglicol, o aceite de oliva; y un éster inyectable como el oleato de etilo puede usarse como el disolvente no acuoso o el agente de suspensión, y Witepsol, Macrogol, Tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina, glicerol, gelatina, y similares puede usarse como el supositorio.

La dosis de la composición farmacéutica de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención a

administrar en el cuerpo humano puede variar dependiendo de la edad, peso corporal, y el sexo de un paciente, el tipo de administración, el estado de salud, y de la gravedad de una enfermedad. La composición farmacéutica puede administrarse
5 en general a un paciente adulto de 70 kg a una dosis de 0.1 mg/día a 400 mg/día, y más preferiblemente, una dosis de 1 mg/día a 100 mg/día, basado en el peso del ingrediente activo. En este caso, la composición farmacéutica se puede administrar una vez al día, o de forma dividida administrarse
10 varias veces al día a intervalos de tiempo constantes.

También, la presente invención proporciona un uso del derivado bicíclico de la Fórmula 1, o la sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una
15 enfermedad o afección mediada por la hiperglucemia.

Además, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad o afección mediada por la hiperglucemia en un mamífero, que incluye administrar el derivado bicíclico de la Fórmula 1, o la sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo al
20 mamífero.

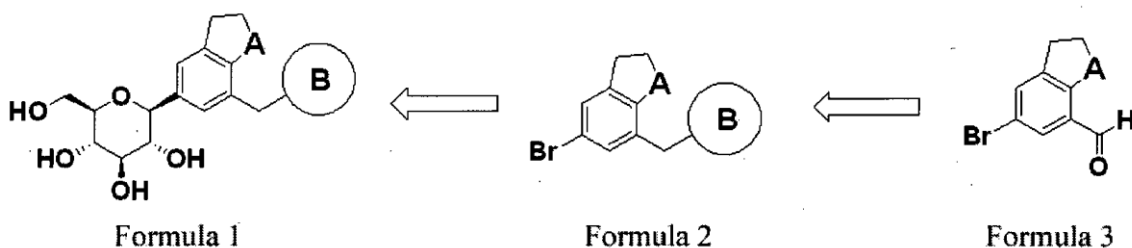
Los ejemplos específicos y preferidos de la enfermedad o afección mediada por la hiperglucemia son los mismos como se describió anteriormente.

De acuerdo con un método ilustrativo de preparación del compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención, un compuesto adecuado que tiene un anillo B definido anteriormente en la

5 Fórmula 1 se introduce en un compuesto intermedio, es decir, un compuesto representado por la Fórmula 3, para preparar un compuesto representado por la Fórmula 2, y el compuesto de Fórmula 1 se puede preparar a continuación, a partir del compuesto de la Fórmula 2, como se muestra en el siguiente

10 Esquema 1.

Esquema 1



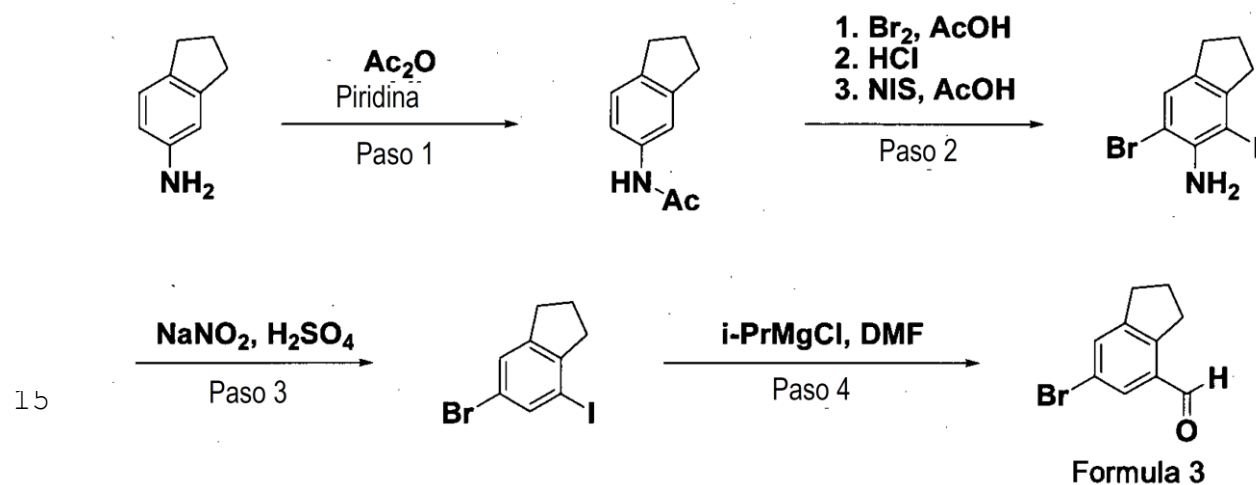
20 En el Esquema 1, A y el anillo B son los mismos que los definidos anteriormente en la Fórmula 1.

El compuesto de Fórmula 3 en donde A es -O-, es decir, 5-bromo-2,3-dihidrobenzofurano-7-carbaldehído puede prepararse de la ruta sintética que se describe en el

25 documento WO 2006/082245 A1.

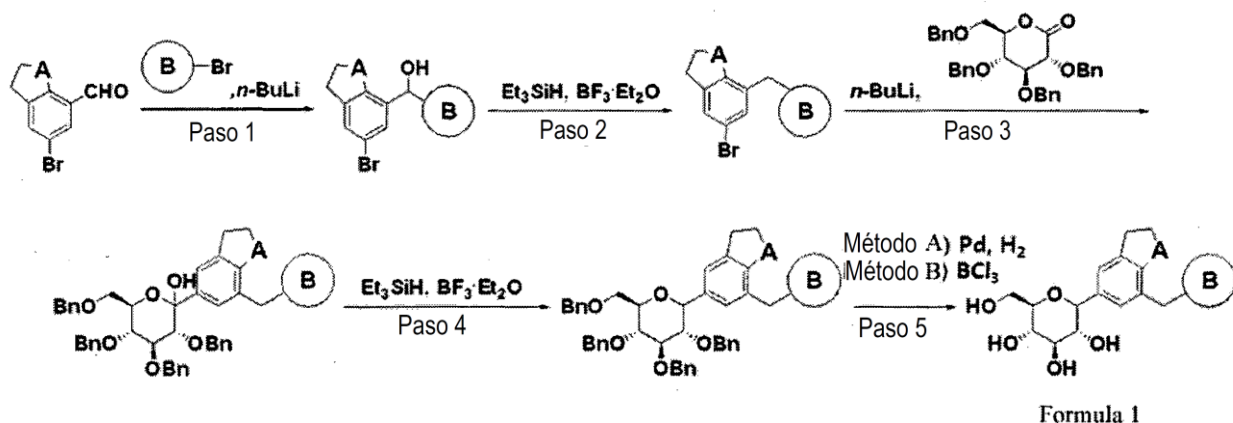
Además, el compuesto de la Fórmula 3 en el que A es -CH₂-, es decir, 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-7-carbaldehído se puede preparar sometiendo 2,3-dihidro-1H-indeno-5-amina usada como material de partida a un proceso de síntesis de cuatro Etapas, como se muestra en el siguiente Esquema 2.

Esquema 2



El compuesto de la Fórmula 1 se puede preparar a partir del compuesto de la Fórmula 3, como se muestra en el siguiente Esquema 3. En este caso, el compuesto de la Fórmula 1 se puede desproteger en el Etapa 5 usando un método A o B seleccionado de acuerdo con la configuración del anillo B.

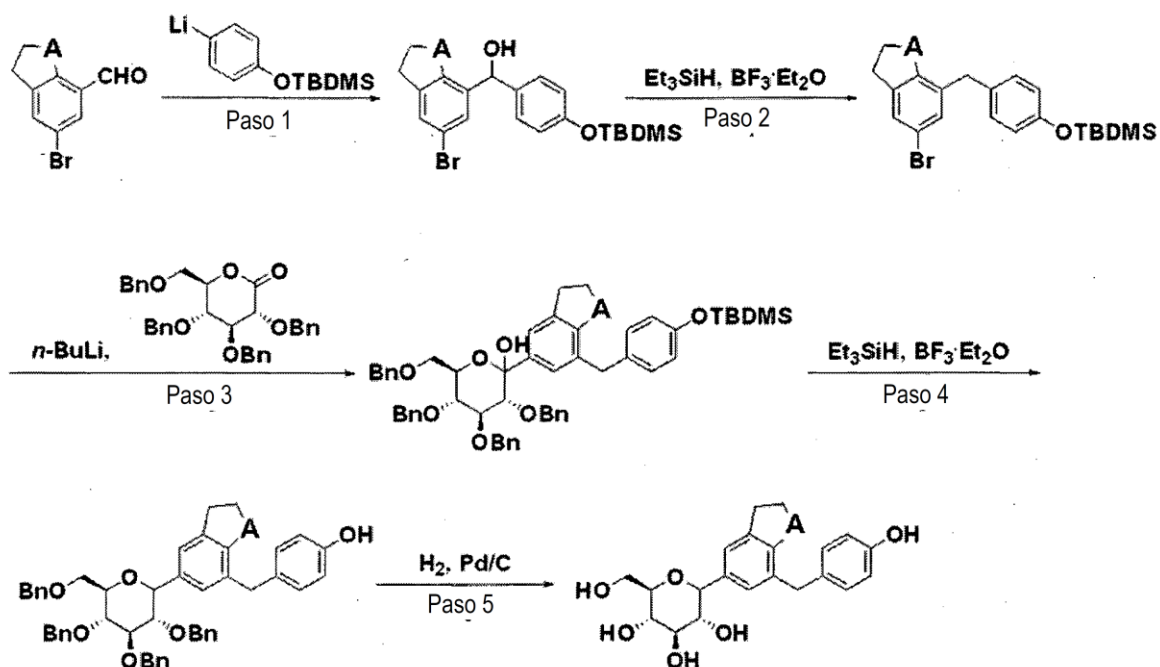
20



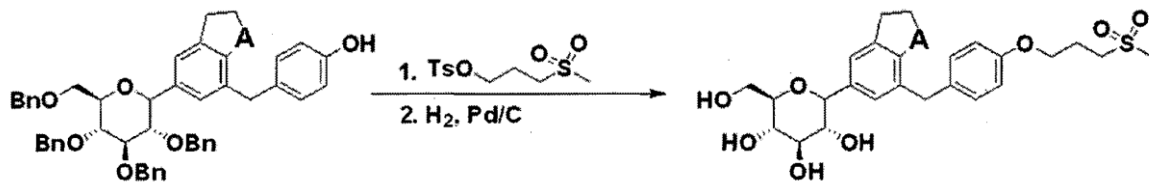
En el Esquema 3, A y el anillo B es como el definido anteriormente en la Fórmula 1.

De acuerdo con un ejemplo de un método específico de preparación de algunos de los compuestos que tienen una estructura química de la Fórmula 1, los compuestos se pueden preparar como se muestra en el siguiente Esquema 4 o 5.

Esquema 4



Esquema 5



En los Esquemas 4 y 5, A es el mismo que se ha definido anteriormente en la Fórmula 1.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que la descripción detallada en el presente documento se da simplemente a modo de ilustración de la presente invención, y no pretende limitar el alcance de la presente invención.

15

Ejemplo de preparación 1: Preparación de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbaldehído

Etapas 1: N- (2,3-dihidro-1H-inden-5-il) acetamida

Se disolvió 5-aminoindano en acetato de etilo (25 ml), y después se enfrió a 0 °C. Ac₂O (4.2 g) y piridina (3.25 g) se añadió gota a gota mientras se agita. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se añadió éter dietílico (40 ml) a la mezcla, y se agitó a 0 °C durante una hora. El sólido formado se filtró bajo

20

presión reducida para obtener un compuesto del título (4.0 g).

Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (s, 1H), 7.26 (bs, 1H), 7.14 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.08 (s, 3H),
 5 2.01 (m, 2H).

Etapas 2: 6-bromo-4-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno-5-amina

El compuesto N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il) acetamida (4.0 g) sintetizado en el Etapa 1 se disolvió en ácido acético (60 ml), y después se enfrió hasta que la temperatura interna alcanzó 4 °C. El bromo (1.4 ml) se añadió lentamente gota a gota mientras se mantiene la temperatura interna en un rango de 4 a 5 °C. La solución resultante se
 10 agitó en una gama de 4 a 5 °C durante una hora, y se comprobó en cuanto a si se completó la reacción. Después, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. Una capa
 15 orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. Un disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se añadió gota a gota 50 ml de etanol y ácido clorhídrico 12 N (50 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas, y se comprobó
 20 en cuanto a si se completó la reacción. Después, la mezcla se
 25

enfrió a temperatura ambiente. Una solución de hidróxido de potasio al 10% se añadió a la solución de reacción, y se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después
5 se filtró. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se añadió ácido acético (40 ml) para disolver un residuo. Posteriormente, N-yodosuccinimida (5.8 g) se subdividió y se añadió gota a gota a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante la noche a
10 temperatura ambiente. Después de que se confirmó que se completó la reacción, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con diclorometano. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró para eliminar el disolvente orgánico a
15 presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (3.5 g).

Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23 (s, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.08 (m, 2H).

20 **Etapla 3: 6-bromo-4-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno**

El compuesto 6-bromo-4-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno-5-amina (3.5 g) sintetizado en el Etapa 2 y NaNO_2 (1.07 g) se disolvió en etanol (100 ml), y después se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido sulfúrico (52 ml) lentamente gota a gota a la
25 solución de reacción, y la solución de reacción se agitó

durante 3 horas bajo condiciones de reflujo. Se confirmó que la reacción se completó, y luego la solución de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con diclorometano. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró para eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, y después se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (2.3 g).

Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.04 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.07 (m, 2H).

Etapas 4: 6-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbaldehído

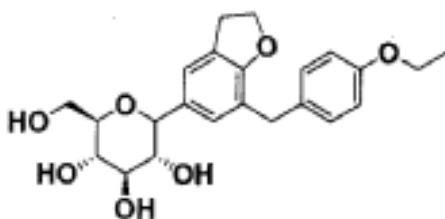
6-bromo-4-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno (2.3 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y después se enfrió a una temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2.0 M (3,9 ml) se añadió lentamente a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. Se añadió lentamente dimetilformamida (0.78 g) a la misma. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, y después se agitó durante la noche. Después de que se confirmó que la reacción se completó, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución de reacción se calentó a

temperatura ambiente, y después se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el filtrado se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (1.2 g).

Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10.9 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.22 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.16 (m, 2H).

10

Ejemplo 1: Preparación de (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(7-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofurano-5-il)-6-hidroximetil-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



Etapa 1: Preparación de (5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il) (4-etoxifenilmetanol-1-bromo-4-etoxibenceno (743 mg) se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano (THF), y se enfrió a una temperatura de -78°C . Se añadió una solución de n-butil-litio (n-BuLi) (2.32 ml) lentamente mientras se agita, y la solución de reacción se agitó a -78

°C durante 30 minutos. 5-bromo-2,3-dihidrobenzofurano-7-carbaldehído (400 mg) (la ruta sintética se da a conocer en el documento WO 2006/082245 A1) disuelto en 5 ml de THF se añadió lentamente a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl a la solución de reacción, y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y después se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se seca con MgSO₄, y después se filtró. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el filtrado se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (400 mg).

Espectros de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 5.86 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.69 (d, 1H), 1.42 (t, 3H).

Etapas 2: Preparación de 5-bromo-7- (4-etoxibencil) -2,3-dihidrobenzofurano

El compuesto (400 mg) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), y después se enfrió en atmósfera de argón hasta que la temperatura interna alcanzó -50 °C. Se añadió secuencialmente Et₃SiH (0.55 ml) y BF₃.Et₂O (0.22 ml) se añadieron secuencialmente a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante

10 minutos. Después de que la temperatura de reacción aumentó a 0 °C, la solución de reacción se agitó durante una hora. El bicarbonato de sodio se añadió al reactivo, y después se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el filtrado se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (290 mg).

Espectros de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.10 (t, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 1.40 (t, 3H).

Etapas 3: Preparación de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-2-(7-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-tetrahydro-2H-piran-2-ol

El compuesto (290 mg) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en 10 ml de tetrahydrofurano anhidro, y después se enfrió hasta que la temperatura interna alcanzó -78 °C. Se añadió lentamente una solución de n-BuLi (0.54 ml) mientras se agita, y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. El (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahydro-2H-piran-2-ona (468 mg) disuelto en 5 ml de THF se añadió lentamente a la solución de reacción, y luego la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl a

la solución de reacción, se calentó a temperatura ambiente, y después se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO_4 , y después se filtró. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el filtrado se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (462 mg).

Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.10 (m, 20H), 7.10 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.67 -4.55 (m, 5H), 4.39 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.93-3.82 (m, 4H), 3.69 (m, 3H), 3.20 (t, 3H), 1.40 (t, 3H).

Etapas 4: Preparación de 7-(4-etoxibencil)-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetilo)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofurano

El compuesto (462 mg) obtenido en la Etapa 3 se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml), y después se enfrió en atmósfera de argón hasta que la temperatura interna alcanzó -50°C . se añadieron Et_3SiH (0.28 ml) y $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.11 ml), mientras se agitaba, y después la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La solución de reacción se agitó a 0°C durante una hora, y se extrajo durante la adición de bicarbonato de sodio. Una capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se seca con MgSO_4 , y después se filtró.

El filtrado se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (320 mg).

Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.07 (m, 21H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.87 (t, 3H), 4.59 (m 5H), 4.31 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 3.85-3.70 (m, 9H), 3.55 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.36 (t, 3H).

Etapas 5: Preparación de (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(7-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-hidroximetil-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

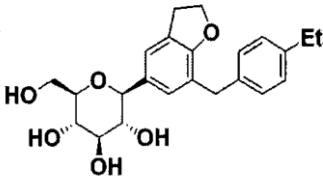
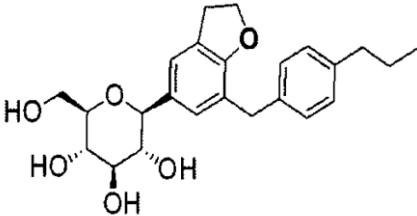
El compuesto (320 mg) obtenido en la Etapa 4 se disolvió en 30 ml de EA/MeOH (= 2/3) y 10% Pd/C (32 mg) y luego se añadió a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se secó y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (100 mg).

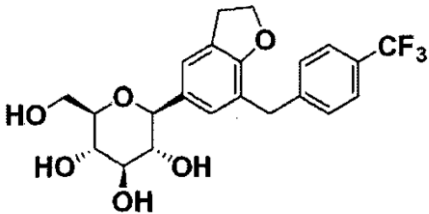
Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.87-3.75 (m, 4H), 3.63 (t, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 1.36 (t, 3H).

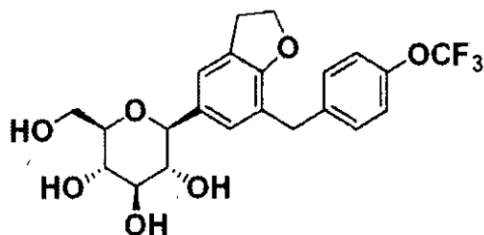
MS (ESI^+ , m/z): $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ m/z 434.2171, $[\text{M} + \text{K}]^+$ m/z 455.1467

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 2 a 11 se sintetizaron de la misma vía de síntesis que en el Ejemplo 1.

Tabla 1

Ejemplo	Nombre de compuesto / formula estructural / datos de análisis
2	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-hidroximetiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.21 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.86-3.70 (m, 6H), 3.61 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.54 (q, 2H), 1.15 (t, 3H) MS (ESI$^+$, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 418.2131, $[\text{M}+\text{K}]^+$ m/z 439.1418
3	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroximetil-6-(7-(4-n-propilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol 

	Espectros ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.14–7.12 (m, 3H), 7.07–7.02 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.46–3.19 (m, 5H), 3.16 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 1.59–1.61 (m, 2H), 0.92 (t, 3H). MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 432.2383, [M+K]⁺ m/z 453.1681
4	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroximetil-6-(7-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.39 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.23 (d, 1H), 3.02 (t, 2H). MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 458.1786, [M+K]⁺ m/z 479.1079
5	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-hidroximetil-6-(7-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

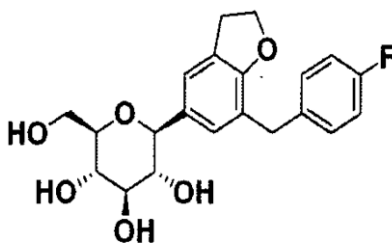


Espectros ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.32 (d, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.38-3.20 (m, 4H), 3.17 (t, 2H).

MS (ESI $^+$, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 474.1740, $[\text{M}+\text{K}]^+$ m/z 495.1034

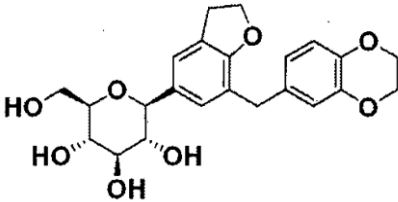
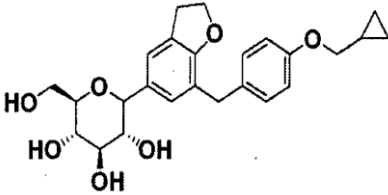
6

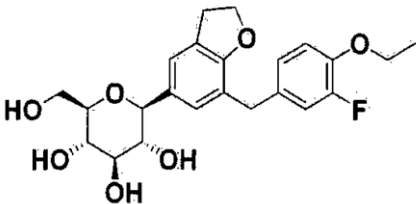
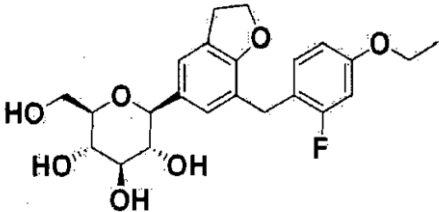
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-fluorobencil)-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

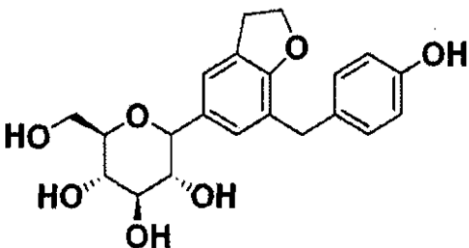


Espectros ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19-7.10 (m, 3H), 6.96-6.88 (m, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.06 (d, 1H), 3.92-3.43 (m, 8H), 3.19 (t, 3H).

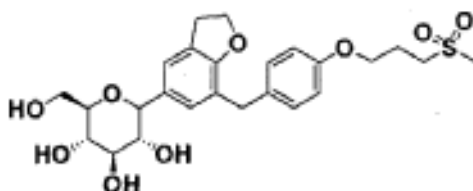
MS (ESI $^+$, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 408.1827, $[\text{M}+\text{K}]^+$ m/z 429.1119

7	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.01 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (s, 3H), 4.38 (t, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.89 (d, 1H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.31-3.19 (m, 3H), 3.04 (t, 3H). MS (ESI$^+$, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 448.1967, $[\text{M}+\text{K}]^+$ m/z 469.1259
8	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.21 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.86-3.70 (m, 6H), 3.61 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.14 (t, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.59 (m,

	2H), 0.31 (m, 2H). MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 460.2334, [M+K]⁺ m/z 481.1623
9	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etoxi-3-fluorobencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 6.95-6.86 (m, 3H), 6.80 (t, 1H), 4.52 (t, 2H), 4.14 (br, 1H), 4.05-3.98 (m, 3H), 3.94 (br, 1H), 3.84-3.58 (m, 6H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.85 (br, 1H), 2.57 (br, 1H), 1.39 (t, 3H). MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 452.2075, [M+K]⁺ m/z 473.1371.
10	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etoxi-2-fluorobencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol 

	Espectros ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.08–7.02 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.58–6.53 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.97–3.90 (m, 3H), 3.82–3.59 (m, 7H), 3.47 (t, 1H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.14 (t, 1H), 2.64 (br, 1H), 2.42 (br, 1H), 1.36 (t, 3H). MS (ESI^+, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 452.2075, $[\text{M}+\text{K}]^+$ m/z 473.1371
11	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.55 (d, 2H), 4.40 (t, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.48–3.20 (m, 7H), 3.01 (t, 2H). MS (ESI^+, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 406.1858, $[\text{M}+\text{K}]^+$ m/z 427.1156.

Ejemplo 12: Preparación de (2S, 3S, 4R, 5R, 6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)bencil)-2,3-dihidrofurano-5-il) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



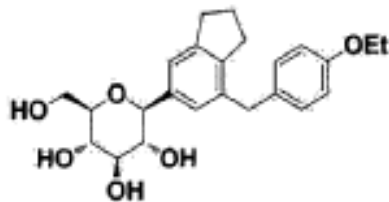
5 El compuesto (70 mg, 0.09 mmol) obtenido en la
Etapa 4 del Ejemplo 11 se disolvió en 2 ml de
dimetilformamida, y 1-bromo-3-(metilsulfonil) propano (35.5
mg, 0.12 mmol) y carbonato de potasio (17.4 mg, 0.13 mmol) se
añadieron a la misma. La solución de reacción se agitó
10 entonces a 100 °C durante 48 horas. Se añadió agua a la
solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo
con acetato de etilo. Una capa orgánica se secó con sulfato
de magnesio anhidro, y el disolvente se concentró para
obtener 7-(4-(3-(metilsulfonil)propoxi)bencil)-5-((2S,3S,4R,
15 5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil) tetrahydro-
2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofurano. El compuesto se
sometió al mismo procedimiento que en el Etapa 5 del Ejemplo
1, sin llevar a cabo otro proceso de purificación, para
obtener un compuesto del título (7 mg).

20 Espectros ^1H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7.4 - 7.1 (m,
3H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.98-3.89 (m,
3H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.30 a 3.16 (m, 6H), 3.05 (t, 2H),
2.89 (s, 3H), 2.13 (m, 2H).

MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 526.2118

Ejemplo 13: Preparación de (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(7-(4-etoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

5



Etapas 1: 6-bromo-4-(4-etoxibencil)-2,3-dihidro-1H-indeno

1-bromo-4-etoxibenceno (910 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y después se enfrió a una temperatura de -78°C . Se añadió una solución de n-BuLi (3.1 ml) lentamente mientras se agita, y la solución de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. El 6-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbaldehído (510 mg) preparado en el Ejemplo de preparación 1 se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), que después se añadió lentamente a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. Una solución saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, se calentó a temperatura ambiente, y después se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el filtrado se secó a presión

reducida. Se añadió diclorometano (10ml) bajo una atmósfera de argón para disolver el residuo, y después se enfrió bajo la atmósfera de argón hasta que la temperatura interna alcanzó -50 °C. Se añadieron secuencialmente trietilsilano (1.63 ml) y eterato de dietilo de trifluoruro de boro (0.43 ml) a la sustancia reaccionante, y entonces el reactivo se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Después de que la temperatura de reacción aumentó a 0 °C, el reactivo se agitó durante una hora. El bicarbonato de sodio se añadió al reactivo, y después se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el filtrado se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (530 mg).

Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.22 (s, 1H), 7.8 - 7.2 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 2H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.01 (q, 2H), 1.30 (t, 2H).

Etapas 2: (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-(7-(4-etoximetilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tetrahidro-2H-pirano

El compuesto 6-bromo-4-(4-etoxibencil)-2,3-dihidro-1H-indeno (530 mg) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en 10

ml de tetrahidrofurano anhidro, y después se enfrió hasta que la temperatura interna alcanzó -78°C . Una solución de n-butil-litio (1.22 ml) se añadió lentamente a la solución de reacción, y luego la solución de reacción se agitó a -78°C durante una hora. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris (benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (720 mg) disuelta en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió lentamente a la solución de reacción, y luego la solución de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. Una solución saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, se calentó a temperatura ambiente, y después se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el filtrado se secó a presión reducida. Se añadió diclorometano (20 ml) bajo una atmósfera de argón para disolver el residuo, y después se enfrió hasta que la temperatura interna alcanzó -50°C . Se añadieron a la solución de reacción trietilsilano (0.62 ml) y eterato de dietilo de trifluoruro de boro (0.24 ml), y luego la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos.

Después de que la temperatura de reacción aumentó a 0°C , el reactivo se agitó durante una hora. El bicarbonato de sodio se añadió al reactivo, y después se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se

secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el filtrado se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (510 mg).

5 Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34-6.99 (m, 22H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.92-4.86 (m, 3H), 4.66-4.64 (m, 3H), 4.34 (d, 1H), 3.96-3.77 (m, 8H), 3.58 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.36 (t, 3H).

10 **Etapla 3: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol**

El compuesto (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-(7-(4-etoximetilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tetrahidro-2H-pirano (510 mg) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en acetato de etilo/metanol (2: 3, 30 ml), y después se añadió a la solución de reacción 10% de paladio (150 mg). La solución de reacción se agitó durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se
15 filtró a presión reducida, y después se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (175 mg).

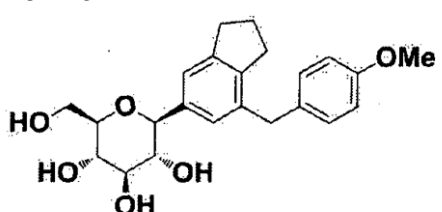
Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.07 (s, 1H), 7.4 - 7.3 (m, 3H), 6.80-6.77 (d, 2H), 4.12 (d, 1H), 3.97 (q,

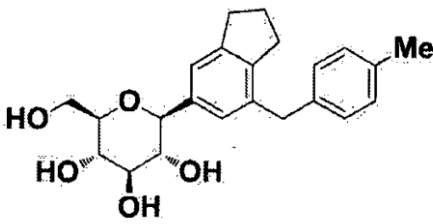
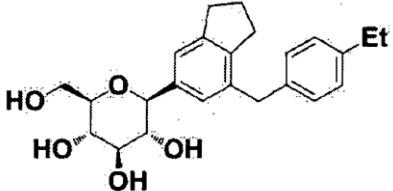
2H), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 5H), 2.89 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.09 (t, 2H), 1.36 (t, 3H).

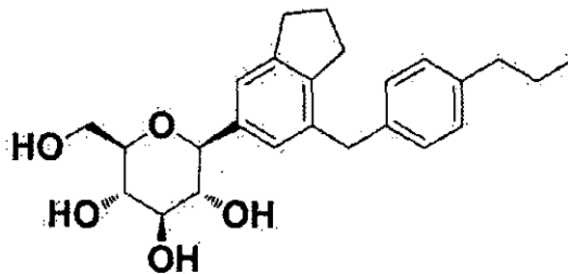
MS (ESI⁺, m/z): [M + NH₄]⁺ m/z 432.2390

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 14 a 35 se sintetizaron de la misma vía de síntesis que en el Ejemplo 13.

Tabla 2

Ejemplo	Nombre de compuesto / formula estructural / datos de análisis
14	2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.91-3.87 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.73-3.53 (m, 3H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H) MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 418.2225
15	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

	 Espectros ^1H RMN 300 MHz, MeOD): δ 7.17 (s, 1H), 7.04 (m, 5H), 4.10 (d, 1H), 3.89-3.87 (m, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (t, 2H) MS (ESI$^+$, m/z): [M+NH$_4$]$^+$ m/z 402.2285
16	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H RMN 300 MHz, MeOD): δ 7.17 (s, 1H), 7.06-7.03 (m, 5H), 4.11 (d, 1H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 5H), 2.87 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.59 (q, 2H), 2.03 (t, 2H), 1.19 (t, 3H) MS (ESI$^+$, m/z): [M+NH$_4$]$^+$ m/z 416.2434
17	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7~(4-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

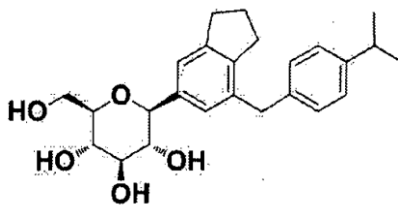


Espectros ^1H RMN 300 MHz, MeOD): δ 7.17 (s, 1H), 7.06-7.03 (m, 5H), 4.11 (d, 1H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 5H), 2.87 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.59 (q, 2H), 2.03 (t, 2H), 1.19 (t, 3H)

MS (ESI $^+$, m/z): [M+NH $_4$] $^+$ m/z 416.2434

18

(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-isopropilbencil)-2,3-dihidro-1Hinden-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

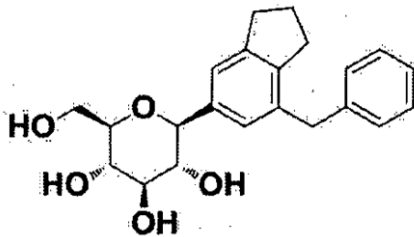
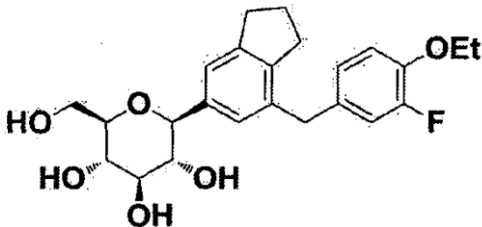


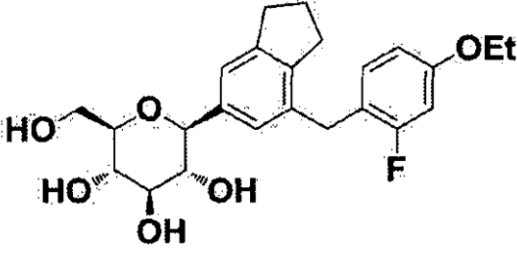
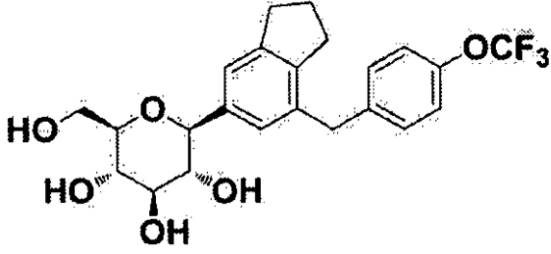
Espectros ^1H RMN 300 MHz, MeOD): δ 7.13 (s, 1H), 7.07-6.96 (m, 5H), 4.12-4.10 (d, 1H), 3.83-3.53 (m, 6H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.66 (t, 2H), 1.94 (t, 2H), 1.09 (d, 6H)

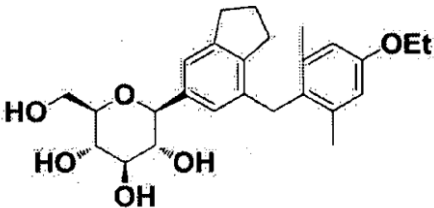
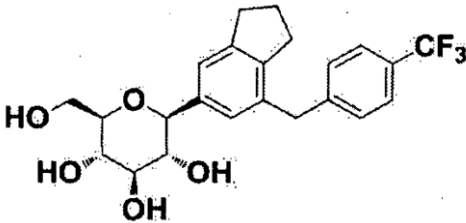
MS (ESI $^+$, m/z): [M+NH $_4$] $^+$ m/z 430.2591

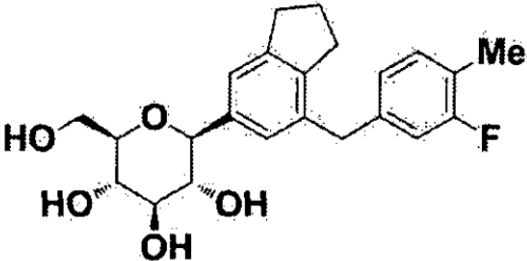
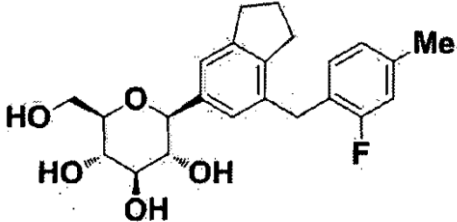
19

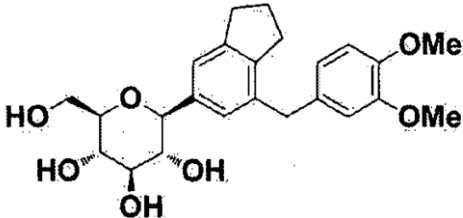
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-bencil-2,3-dihidro-1H-inden-

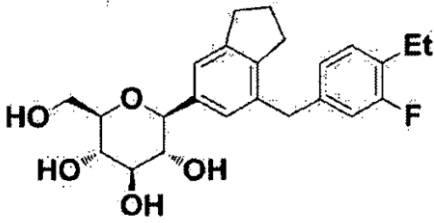
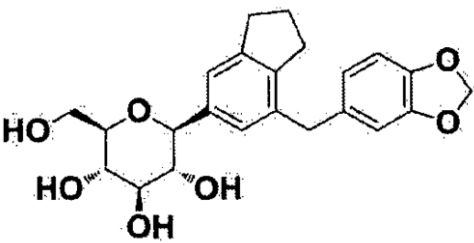
	5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.18 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 4.54 (br, 1H), 4.32 (br, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80-3.48 (m, 6H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.09 (br, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H) MS (ESI^+, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 388.2127
20	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etoxi-3-fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.13 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 4.93 (br, 1H), 4.68 (br, 1H), 4.07-3.95 (m, 3H), 3.77-3.50 (m, 6H), 3.44 (m, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.94 (br, 1H), 2.81 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.21 (br, 1H), 1.94 (t, 2H), 1.36 (t, 3H)

	MS (ESI ⁺ , m/z): [M+NH ₄] ⁺ m/z 450.2288
21	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etoxi-2-fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.11 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.54-6.46 (m 2 H), 4.00 (s, 1H), 3.89-3.68 (m, 8H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.91 (t, 2H), 1.31 (t, 3H) MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 450.2294
22	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.05 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.89 (d, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H),

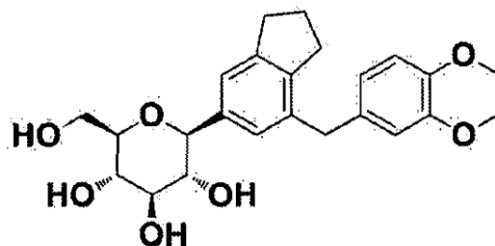
	3.49–3.39 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.99 (t, 2H) MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 472.1949
23	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etoxi-2,6-dimetilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.11 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.03–3.95 (m, 3H), 3.83 (br, 3H), 3.63–3.58 (m, 2H), 3.44–3.87 (m, 2H), 2.96–2.88 (m, 4H), 2.18–2.12 (m, 8H), 1.41 (t, 3H) MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 460.2695
24	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-(trifluoronietil)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, 2H), 7.22–7.13 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.84–3.44 (m, 7H), 2.87 (t, 2H), 2.69 (t,

	2H), 2.03 (q, 2H) MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 456.2000
25	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(3-fluoro-4-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.11 (t, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.55 (d, 1H), 3.41 (t, 1H), 2.86 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (q, 2H) MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 420.2188
26	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(2-fluoro-4-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol 

	Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (s, 1H), 6.93-6.76 (m, 4H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.97-3.81 (m, 4H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.40 (t, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (q, 2H) MS (ESI^+, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 420.2193
27	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.15 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.88-3.81 (m, 10H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.05 (q, 2H) MS (ESI^+, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 448.2331
28	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-etil-3-fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

	 Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.72-3.32 (m, 6H), 2.89 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.99 (t, 2H), 1.19 (t, 3H) MS (ESI^+, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 434.2334
29	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(benzo[d] [1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3 ,4,5-triol  Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 4H), 3.67-3.52 (m, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H)MS MS (ESI^+, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 432.2028
30	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-((2,3-

dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

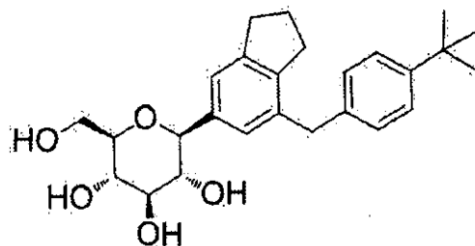


Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.17 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.71-6.59 (m, 3H), 4.17 (s, 4H), 4.10 (d, 1H), 3.90-3.67 (m, 4H), 3.46-3.33 (m, 4H), 2.89 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.99 (t, 2H)

MS (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 446.2184

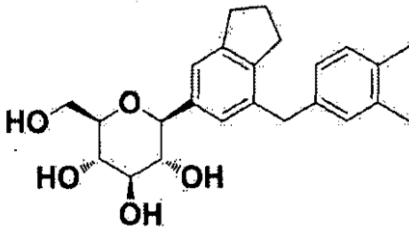
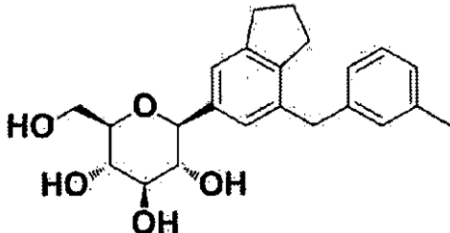
31

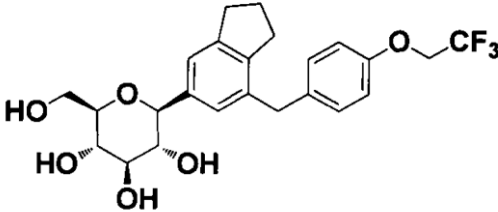
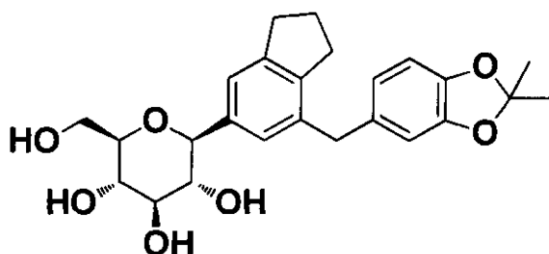
(2S,3R,4R,5S;6R)-2-(7-(4-(ter-butyl)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.19 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.83-3.32 (m, 7H), 2.81 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).

MS (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 444.2749

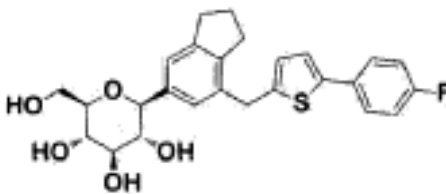
32	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(3,4-dimetilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.13 (s, 1H), 7.00-6.74 (m, 4H), 4.10 (d, 1H), 3.90-3.48 (m, 8H), 2.87 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.19 (t, 6H), 2.01 (t, 2H) MS (ESI^+, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 416.2436
33	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(3-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.12-7.04 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 4H), 5.00 (br, 1H), 4.81 (br, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.78-3.51 (m, 6H), 3.31 (d, 1H), 3.01 (br, 1H), 2.81 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.47 (br, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H)

	MS (ESI ⁺ , m/z): [M+NH ₄] ⁺ m/z 402.2
34	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(7-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol  Espectros ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.66 (t, 2H), 3.54 (d, 1H), 3.40 (t, 1H), 2.86 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.99 (t, 2H) MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 486.2103
35	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-((2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol 

	Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.11 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.57-6.48 (m, 3H), 4.91-4.67 (br, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.76-3.34 (m, 9H), 2.81 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.22 (br, 3H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.58 (s, 6H) MS (ESI^+, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 460.2352
--	---

Ejemplo 36: Preparación de (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(7-((5-(4-fluorofenil) tiofen-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

5



10 El compuesto (2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-tris (benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-(7-((5-(4-fluorofenil) tiofen-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)tetrahidro-2H-
 15 pirano (196 mg) sintetizado en la misma manera que en la Etapa 1 y la Etapa 2 del Ejemplo 13 se disolvió en diclorometano (2.5 ml), y una atmósfera de argón se substituyó. Después, la solución de reacción se enfrió hasta que la temperatura interna alcanzó $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y después se añadió lentamente una solución (1.3 ml) en el que 1.0M tricloruro de boro se disolvió en diclorometano mientras se

agitaba. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después de que se completó la reacción, se añadió metanol, y la solución de reacción se agitó, y después se secó a presión reducida. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y después la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se filtró a presión reducida. El filtrado se secó a presión reducida, y después se purificó por cromatografía en columna para obtener un compuesto del título (30 mg).

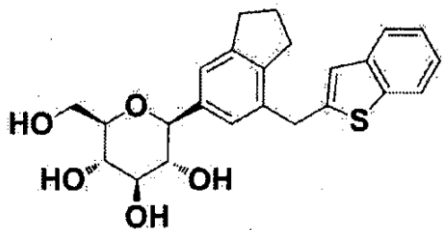
Espectros ^1H RMN 300 MHz, MeOD): δ 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.21 - 7.4 (m, 5H), 6.75 (M, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.87-3.59 (m, 5H), 3.46-3.27 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 4H), 2.06 (t, 2H)

MS (ESI⁺, m/z): [M+NH₄]⁺ m/z 488.1917

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 37 a 40 se sintetizaron de la misma vía de síntesis que en el Ejemplo 36.

Tabla 3

Ejemplo	Nombre de compuesto / formula estructural / datos de análisis
37	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(benzo[b]thiophen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

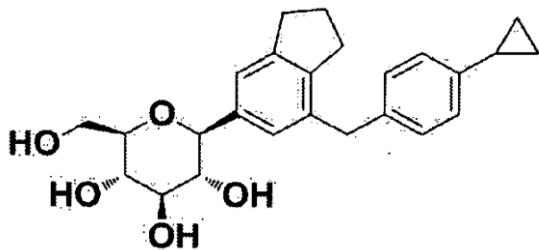


Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.35-7.18 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 3H), 3.83-3.40 (m, 8H), 2.91-2.80 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.02 (q, 2H)

MS (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 444.1840

38

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



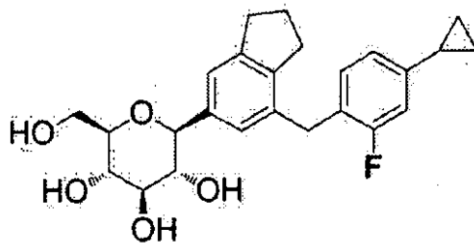
Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.11 (s, 1H), 6.98-6.88 (m, 5H), 4.02 (d, 1H), 3.82-3.32 (m, 8H), 2.81 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).

MS (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 428.2434

39

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-ciclopropil-2-

fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

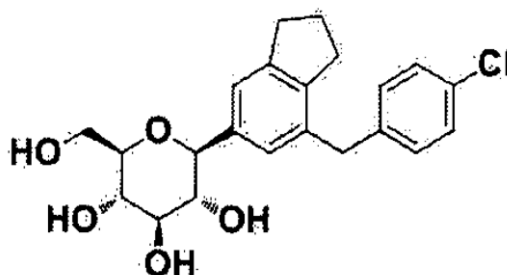


Espectros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.16 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.64-6.61 (m, 2H), 4.04 (d, 1H), 3.98-3.26 (m, 8H), 2.77 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 0.84 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).

MS (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 446.2342

40

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-(4-clorobencil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



Espectros ^1H RMN 300 MHz, MeOD): δ 7.25-7.12 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 6H), 2.89 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.99 (m, 2H).

MS (ESI^+ , m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ m/z 422.1726

Se evaluaron los compuestos descritos anteriormente preparados en los Ejemplos, de la siguiente manera.

Ejemplo Experimental 1: ensayo de absorción de [¹⁴C]

5 **-AMG**

Para la evaluación de las eficacias farmacéuticas de los compuestos como un inhibidor de SGLT, se llevó a cabo un ensayo de la absorción de glucosa mediante el uso de líneas celulares estables, es decir, HEK293-hSGLT1 y HEK293-hSGLT2. Las líneas celulares estables se prepararon mediante transfección de riñón embrionario humano 293 de línea (HEK293) de células con pcDNA3.1 (+) - FLAG-hSGLT1 y pcDNA3.1 (+) - vectores FLAG-hSGLT2.

Se sembraron las células en un 96 pozos de poli-D-lisina (PDL) placa recubierta a una densidad de 2.5×10^4 células/pozo y se cultivaron en una incubadora de cultivo de células durante un día a 37 °C, 5% CO₂. Entonces, las células se lavaron una vez con solución reguladora de ensayo IX (NaCl 140 mM, KCl 5mM, CaCl₂ 2.5 mM, MgSO₄·7H₂O 1 mM, KH₂-PO₄ 1 mM, HEPES 10 mM) y se pre-incubaron en una incubadora de cultivo celular durante 30 minutos con solución reguladora de ensayo IX a 37 °C, 5% CO₂. Cada compuesto obtenido en los ejemplos fue diluido 10 veces con solución reguladora de ensayo IX. Los compuestos diluidos se añadieron a la placa a diversas

concentraciones y después se cultivaron en una incubadora de cultivo celular durante 1 hora a 37 °C, CO₂ 5%.

El [¹⁴C]-alfa-metil-D-glucopiranosido radioactivo (Cat # NEC659250UC, Perkin Elmer) se diluyó con solución reguladora de ensayo IX a una concentración de 0.2 µCi. El [¹⁴C]-AMG diluido se añadió a todos los pozos en la placa en la misma cantidad, y las células se cultivaron en una incubadora de cultivo celular durante 2 horas a 37 °C, 5% CO₂. Las células se lavaron tres veces con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco frío (DPBS) y después se lisaron con NaOH 0.2 N durante 10 minutos a temperatura ambiente con agitación. Después de la adición de fluido MicroScint 20, se permitió que las células se agitaran durante 15 minutos a temperatura ambiente, y luego la actividad de [¹⁴C]-AMG se cuantificó en un contador de β-centelleo. La IC₅₀ de cada uno de los compuestos fue determinada por software GraphPad Prism 4.0.

Los resultados se resumen en la Tabla 4 a continuación.

20

25

Tabla 4

10

Compuesto	IC ₅₀ [nM]	
	hSGLT1	hSGLT2
Ejemplo 14	31.9	4.0
Ejemplo 15	7.7	9.6
Ejemplo 16	54.6	5.6
Ejemplo 22	510.5	9.2
Ejemplo 24	267.1	6.8
Ejemplo 29	35.2	3.5
Ejemplo 30	55.2	3.5
Ejemplo 31	177.5	5.8
Ejemplo 32	63.2	4.5
Ejemplo 34	553.1	13.5
Ejemplo 36	84.9	9.0
Ejemplo 37	19.8	9.0
Ejemplo 38	24.9	5.8
Ejemplo 40	209.9	28.8

Como se muestra en la Tabla 4, los compuestos de los ejemplos de acuerdo con la presente invención tienen una gran actividad inhibidora contra SGLT.

Ejemplo experimental 2: prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)

La eficacia farmacéutica del compuesto preparado en el Ejemplo 1 se investigó mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa usando ratones machos C57BL/6 (8 semanas de edad, preparados y suministrados de Orient Chemical Co. Ltd.).

Un total de 6 ratones se mantuvieron en ayunas durante 16 horas, se pesaron, y después se dividieron en tres grupos. Después, el compuesto del Ejemplo 1, 5% de L-metil-2-pirrolidinona como un vehículo, una solución mixta de 20% de PEG y 75% difofato de sodio 20 mM, y canaglifozina también conocido como un inhibidor de SGLT2 (un control) se administraron por vía oral a los ratones en cada grupo a una dosis de 10 mg/kg. Después de 30 minutos, se administró oralmente 2 g/kg de glucosa a los ratones en todos los grupos. Posteriormente, las venas caudales distales de las colas de los ratones de prueba resultaron con heridas leves, y se reunió la sangre en los puntos de tiempo de -2, 0, 0.25, 0.5, 1 y 2 horas después de la administración oral de glucosa. Entonces, se midió la glucosa en sangre usando un medidor de glucosa en sangre OneTouch (OneTouch Ultra, LifeScan Inc., EE.UU.).

Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2. La Figura 1 es un gráfico que muestra las concentraciones de

glucosa en sangre en función del tiempo, y la Figura 2 es un gráfico que muestra un área bajo la curva (AUC) en un intervalo de tiempo de 0 a 2 horas.

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, se reveló que el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente invención tiene una glucosa en sangre superiores efecto reductor, en comparación con el inhibidor de SGLT2 representante, canaglifozina.

Ejemplo Experimental 3. Prueba de excreción de glucosa urinaria (prueba UGE)

Las eficacias farmacéuticas de los compuestos preparados en los Ejemplos fueron investigadas por una prueba de la excreción de glucosa urinaria usando ratones machos C57BL/6 (8 semanas de edad, preparada y suministrada desde Orient Chemical Co. Ltd.).

En cada grupo se usaron dos ratones. Los ratones se mantuvieron en ayunas durante 16 horas, y el compuesto de cada uno de los Ejemplos [10 mg/kg del compuesto de los Ejemplos 1 a 12; y 3 mg/kg del compuesto de los Ejemplos 13 a 38] se disolvió en un vehículo [una solución mixta de 5% de 1-metil-2-pirrolidinona, 20% de PEG, y 75% de difosfato de sodio 20 mM], y administrada por vía oral a los ratones. Después de 30 minutos, se administró 2 g/kg de glucosa oralmente a los ratones en todos los grupos. Posteriormente,

los ratones se pusieron inmediatamente en una jaula metabólica, y se recolectó la orina durante 24 horas. Los ratones fueron alimentados libremente una hora después de la administración de la glucosa.

5 Los resultados obtenidos de la prueba, es decir, los resultados obtenidos mediante la medición de la excreción de glucosa urinaria en los ratones macho C57BL/6 de acuerdo con los compuestos de los Ejemplos, se enumeran en la Tabla 5.

10 Tabla 5

Compuesto	UGE (mg/20g/24hr)
Ejemplo 1	1.2
Ejemplo 2	8.3
Ejemplo 3	3.7
Ejemplo 4	4.6
Ejemplo 5	3.7
Ejemplo 6	3.9
Ejemplo 7	2.8
Ejemplo 8	4.3
Ejemplo 9	4.6
Ejemplo 10	3.2
Ejemplo 11	3.0
Ejemplo 12	0

10

20