



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 342**

51 Int. Cl.:

C07H 17/02 (2006.01)	A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)	A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 5/48 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	A61P 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06713625 .9**

96 Fecha de presentación : **14.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1849795**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54

Título: **Compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)(aza)indol y composición farmacéutica comprendiendo el mismo.**

30

Prioridad: **15.02.2005 JP 2005-37234**

73

Titular/es: **KISSEI PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

72

Inventor/es: **Fushimi, Nobuhiko;**
Yonekubo, Shigeru y
Ohno, Kohsuke

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 358 342 T3

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

DESCRIPCIÓN

Campo técnico

[0001] La presente invención tiene que ver con un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol. Más concretamente, la presente invención se refiere a un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol que se puede emplear para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia o una enfermedad asociada con un aumento de galactosa en sangre tales como la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas o la obesidad, a una sal farmacéuticamente admisible del mismo, a un hidrato o solvato del mismo, a una composición farmacéutica comprendiendo el mismo, y a una combinación del mismo y otra composición farmacéutica.

Técnica Anterior

[0002] Se sabe que un transportador de glucosa dependiente del sodio, de ahora en adelante mencionado como "SGLT", que es un cotransportador de monosacárido y sodio, tiene algunos subtipos. Es decir, principalmente en el intestino delgado y en el segmento S3 del túbulo proximal del riñón existe un transportador 1 de glucosa dependiente del sodio, de ahora en adelante mencionado como "SGLT1", y principalmente en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón existe un transportador 2 de glucosa dependiente del sodio, de ahora en adelante mencionado como "SGLT2".

[0003] Entre ellos, el SGLT1, que existe en el intestino delgado, participa en la absorción de glucosa y galactosa desde el tracto digestivo. (ver las Referencias sin patente 1 y 2). En pacientes diabéticos, la digestión y absorción de carbohidratos aumenta. En realidad, se confirma que el SGLT1 y su ARNm aumentan sumamente en el intestino delgado (ver la Referencia sin patente 3). Por lo tanto, inhibiendo el SGLT1 se puede controlar el aumento del nivel de azúcar en sangre mediante la supresión de la absorción de glucosa y galactosa en el intestino delgado (ver Referencia de patente 1).

[0004] Por otra parte, el SGLT2 participa en la reabsorción de la glucosa filtrada a través del glomérulo (ver la Referencia sin patente 4). Por lo tanto, inhibiendo el SGLT2 se puede normalizar el nivel de azúcar en sangre mediante la supresión de la reabsorción de glucosa (ver la Referencia de patente 5).

[0005] Como compuestos que inhiben el SGLT1, se conocen derivados de pirazol (ver las Referencia de patente 1 y 2), derivados de bencilfenol (ver la Referencia de patente 3) y otros. Y como compuestos que inhiben el SGLT2, se conocen derivados de glucopiranosiloxipirazol (ver la Referencia de patente 4), derivados de glucopiranosiloxibencilbenceno (ver la Referencia de patente 5) y otros.

[0006] Recientemente, se reportó que los compuestos heterocíclicos fusionados teniendo un grupo glicopiranosiloxi muestran una excelente actividad inhibitoria de SGLT (ver la Referencia de patente 6). Sin embargo, en el informe no se describió o sugirió nada sobre un compuesto que tuviera un sustituyente en un átomo de nitrógeno de un compuesto heterocíclico fusionado, en donde el heteroátomo sea un átomo de nitrógeno.

[Referencia sin patente 1] Yoshikatsu Kanai, *Kidney and Dialysis*, 1998.12, Vol. 45, edición extra, págs. 232-237;

[Referencia sin patente 2] E. Turk y 4 personas, *Nature*, 1991.3, Vol. 350, págs. 354-356;

[Referencia sin patente 3] J. Dyer y 4 personas, *American Journal of Physiology*, 2002.2, Vol. 282, N° 2, págs. G241-G248;

[Referencia sin patente 4] Yoshikatsu Kanai y 4 personas, *J. Clin. Invest.*, 1994.1, Vol. 93, págs. 397-404;

[Referencia de patente 1] folleto de la Publicación Internacional N° WO2004/014932;

[Referencia de patente 2] folleto de la Publicación Internacional N° WO2004/018491;

[Referencia de patente 3] Publicación de Patente Japonesa N° JP2004-196788;

[Referencia de patente 4] folleto de la Publicación Internacional N° WO01/16147;

[Referencia de patente 5] folleto de la Publicación Internacional N° WO01/68660;

[Referencia de patente 6] folleto de la Publicación Internacional N° WO2004/087727.

[0007] WO2005/012242 reveló bencimidazol-, benzotriazol- y bencimidazolona-O-glucósidos sustituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes y el Síndrome X.

[0008] WO2005/012243 revela indol-O-glucósidos sustituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades tales la diabetes y el Síndrome X.

[0009] WO2005/011592 revela indazol-O-glucósidos sustituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes y el Síndrome X.

Revelación de la Invención**[0010]****Objetos a Resolver por la Invención**

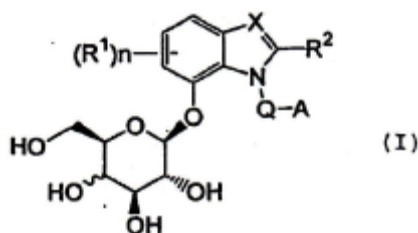
5 **[0011]** La presente invención pretende proporcionar un compuesto que tenga actividad inhibitoria de SGLT1 y/o SGLT2.

Medios para Resolver los Problemas

10 **[0012]** Los presentes inventores han estudiado, con la mayor seriedad, sobre compuestos que tienen actividad inhibitoria contra SGLT1 y/o SGLT2. Por consiguiente, se descubrió que cierto compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol, representado por la fórmula general (I) siguiente, tiene una excelente actividad inhibitoria contra el SGLT1 y/o el SGLT2, formando de ese modo la base de la presente invención.

15 **[0013]** Esto es, la esencia de la presente invención reside en un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol representado por la fórmula general (I) siguiente, o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, o un hidrato o solvato del mismo; un inhibidor de SGLT comprendiendo el mismo; una composición farmacéutica comprendiendo el mismo; y una combinación del mismo y otra composición farmacéutica.

15 **[0014]**

[Quím. 1]

20 en donde R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo amino, un grupo (di)alquilamino, un grupo carboxilo o un grupo ciano; n representa un número entero de 0 a 3; R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo cicloalquiloxi, un grupo amino, un grupo (di)alquilamino, un grupo carboxilo o un grupo ciano; X representa un átomo de carbono que está unido a un átomo de hidrógeno; Q representa un grupo alquileo o un grupo alquenileno, cada uno de los cuales puede tener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena; y A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo ciano; un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquiniilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfinilo y un grupo alquilsulfonilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α; otro grupo (hetero)arilo y un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α, y opcionalmente unirse a un grupo (hetero)arilo vía un grupo alquileo, -O-, -NH- o -S-; un grupo -U-V-W-N(R^A)-Y-Z y un grupo -U-V-COO-Y-R^B en los que U significa un enlace sencillo, -O- o -S-, V significa un enlace sencillo, o un grupo alquileo o un grupo alquenileno, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, W significa un enlace sencillo, -CO-, -SO₂- o -C(=NH)-, R^A significa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, un grupo (hetero)arilo o un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α, Y significa un enlace sencillo o un grupo alquileo que puede tener un grupo oxo, Z significa un átomo de hidrógeno; un grupo formilo; o un grupo alquilo, un grupo (hetero)arilo o un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α; un grupo acilo que puede tener un sustituyente α o sustituyentes α; un grupo alcoxi o un grupo arilalcoxicarbonilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α; -CON(R^K)(R^L), -CSN(R^K)(R^L), -SO₂N(R^K)(R^L) o -C(=NR^K)N(R^L)(R^M); uno a tres residuos de aminoácidos en donde el grupo carboxilo terminal es un grupo alcoxicarbonilo teniendo opcionalmente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; una amida con una amina alicíclica o una alquilamina, cada una de las cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; o un grupo carboxamida; o un residuo ácido carboxílico alifático, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo teniendo una amina alicíclica, cada uno de los cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino, en los que R^K, R^L y R^M significan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo sulfamoilo, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo arilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo alquilo teniendo opcionalmente un sustituyente α o sustituyentes α; R^A y una parte de un grupo formando Z, cada uno de los cuales está unido a un átomo de nitrógeno, pueden unirse juntos para formar una amina alicíclica teniendo opcionalmente un sustituyente α o sustituyentes α; R^B significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxialquilo teniendo un grupo carboxilo o un grupo

alcoxicarbonilo; un grupo alquilo, un grupo (hetero)arilo o un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α ; uno a tres residuos de aminoácidos en donde el grupo carboxilo terminal puede ser un grupo alcoxicarbonilo teniendo opcionalmente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; una amida con una amina alicíclica o una alquilamina, cada una de las cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; o un grupo carbamoilo; o un residuo ácido carboxílico alifático, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo teniendo una amina alicíclica, cada uno de los cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; el sustituyente α significa un grupo seleccionado del grupo que se compone de un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo (di)alquilamino, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo hidroxialcoxicarbonilo, un grupo (hetero)arilo y un grupo (hetero)cicloalquilo, y con la condición de que cuando U sea -O- o -S-, V y W no sean un enlace sencillo a la vez.

15 **Efectos de la invención**

[0015] Puesto que un compuesto 1-sustituido-7-(β -D-glicopiranosilo)indol (I) de la presente invención, o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, tiene una excelente actividad inhibitoria contra SGLT1 y/o SGLT2, se puede controlar el aumento del nivel de azúcar en sangre, y/o disminuir el nivel de galactosa en sangre y normalizar el nivel de azúcar en sangre.

20 **Mejor Modo para Poner la Invención en Práctica**

[0016] Los significados de los términos utilizados en esta descripción son como sigue.

El término "compuesto (aza)indol" significa un compuesto indol que puede tener otro átomo de nitrógeno en el anillo, y específicamente, significa un compuesto indol o un compuesto bencimidazol.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

25 El término "alquilo" significa alquilo inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 1 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" significa cicloalquilo de 3 a 7 miembros.

El término "alqueno" significa alqueno inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alquino" significa alquino inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" significa alcoxi inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 1 a 6 átomos de carbono.

30 El término "(di)alquilamino" significa monoalquilamino o dialquilamino cuyos dos alquilos pueden ser diferentes.

El término "alqueno" significa alqueno inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alqueno" significa alqueno inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 2 a 6 átomos de carbono.

35 El término "un grupo alqueno o un grupo alqueno, cada uno de los cuales puede tener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena" significa un grupo alqueno en donde puede existir un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el extremo o en el centro, o un grupo alqueno en donde puede existir un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el extremo o en el centro.

El término "arilo" significa fenilo o naftilo.

El término "heteroarilo" significa heteroarilo monocíclico o cíclico fusionado, teniendo 1 o más heteroátomos seleccionados del grupo que se compone de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre.

40 El término "(hetero)arilo" significa arilo o heteroarilo.

El término "heterocicloalquilo" significa heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, teniendo 1 o más heteroátomos seleccionados del grupo que se compone de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre.

El término "(hetero)cicloalquilo" significa cicloalquilo o heterocicloalquilo.

El término "amina alicíclica" significa un heterocicloalquilo en donde el heteroátomo es un átomo de nitrógeno.

45 El término "acilo" significa carboxiacilo alifático opcionalmente ramificado, teniendo 2 a 7 átomos de carbono, (hetero)cicloalquilcarboxiacilo o (hetero)arilcarboxiacilo.

[0017] En la fórmula general (I), como grupo glicopiranosilo es preferible un grupo glucopiranosilo o un grupo

galactopiranosilo, especialmente un grupo glucopiranosilo. Como R^1 , es preferible un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo hidroxilo. Cuando n es 2 ó 3, estos R^1 pueden ser diferentes.

Como n, es preferible 0. Como R^2 , es preferible un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo hidroxialquilo, especialmente un átomo de hidrógeno. X representa un átomo de carbono que está unido a un átomo de hidrógeno. Como Q, es preferible un grupo alquileo, especialmente un grupo metileno o un grupo etileno. Como A, es preferible un grupo fenilo que pueda tener un sustituyente.

[0018] Un sustituyente que pueda tener un grupo (hetero)arilo es seleccionado del grupo que se compone de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo ciano; un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo y un grupo alquilsulfonilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α (a describir a continuación, lo mismo de ahora en adelante); otro grupo (hetero)arilo y un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α y, opcionalmente, unirse a un grupo (hetero)arilo vía un grupo alquileo, -O-, -NH- o -S-; un grupo -U-V-W-N(R^A)-Y-Z y un grupo -U-V-COO-Y- R^B . Además, ya que un grupo (hetero)arilo tiene sustituyentes, pueden ser diferentes.

[0019] En el grupo -U-V-W-N(R^A)-Y-Z o grupo -U-V-COO-Y- R^B , U significa un enlace sencillo, -O- o -S-. V significa un enlace sencillo, o un grupo alquileo o un grupo alqueno, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo. W significa un enlace sencillo, -CO-, -SO₂- o -C(=NH)-. R^A significa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, un grupo (hetero)arilo o un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α . Y significa un enlace sencillo o un grupo alquileo que puede tener un grupo oxo.

[0020] Z significa un átomo de hidrógeno; un grupo formilo; o un grupo alquilo, un grupo (hetero)arilo o un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α ; un grupo acilo que puede tener un sustituyente α ; un grupo alcoxi o un grupo arilalcoxicarbonilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α ; -CON(R^K)(R^L), -CSN(R^K)(R^L), -SO₂N(R^K)(R^L) o -C(=NR^K)N(R^L)(R^M); uno a tres residuos de aminoácidos en donde el grupo carboxilo terminal es un grupo alcoxicarbonilo teniendo opcionalmente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; una amida con una amina alicíclica o una alquilamina, cada una de las cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; o un residuo ácido carboxílico alifático, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo teniendo una amina alicíclica, cada uno de los cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino. Además, el término "uno a tres residuos de aminoácidos" significa un grupo en donde a Y está unido un N terminal de un aminoácido, un dipéptido o un tripéptido, y el término "un residuo ácido carboxílico alifático, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo teniendo una amina alicíclica" significa un grupo acilo teniendo una amina alicíclica (lo mismo de ahora en adelante).

[0021] R^K , R^L y R^M significan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo sulfamoilo, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo arilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo alquilo teniendo opcionalmente un sustituyente α . R^A y una parte de un grupo formando Z, cada uno de los cuales está unido a un átomo de nitrógeno, pueden unirse juntos para formar una amina alicíclica teniendo opcionalmente un sustituyente α .

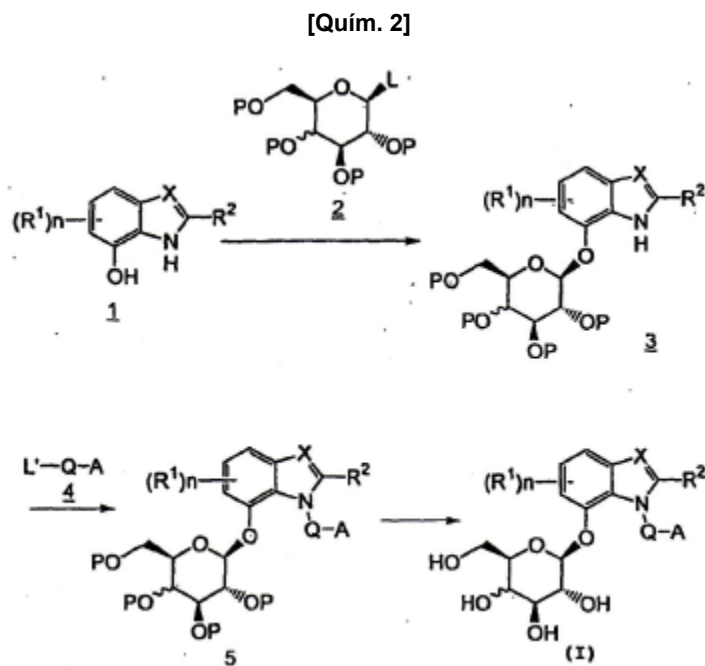
[0022] R^B significa un átomo de hidrógeno; un grupo alcoxialquilo teniendo un grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo; un grupo alquilo, un grupo (hetero)arilo o un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α ; uno a tres residuos de aminoácidos [en donde el grupo carboxilo terminal puede ser un grupo alcoxicarbonilo teniendo opcionalmente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; una amida con una amina alicíclica o una alquilamina, cada una de las cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; o un grupo carbamoilo]; o un residuo ácido carboxílico alifático, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo teniendo una amina alicíclica, cada uno de los cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino.

[0023] Como amina alicíclica, por ejemplo, se puede ilustrar la pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y otras. Como aminoácido, por ejemplo, se puede emplear un aminoácido natural y un aminoácido sintético. Como aminoácido sintético se puede ilustrar un homoaminoácido tal como 2-metilalanina, un noraminoácido tal como norvalina y otros. Cuando U es -O- o -S-, V y W no son un enlace sencillo a la vez.

[0024] El sustituyente α significa un grupo seleccionado del grupo que se compone de un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo (di)alquilamino, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo hidroxialcoxicarbonilo, un grupo (hetero)arilo y un grupo (hetero)cicloalquilo. En el caso de que algún grupo tenga sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0025] A continuación, se muestra un ejemplo de los procesos para preparar un compuesto 1-sustituido-7-(β -D-glicopiranosilo)indol (I) de la presente invención.

[0026]



5 [0027] en donde R^1 , n , R^2 , X , Q y A tienen los mismos significados definidos antes, P representa un grupo protector de hidroxilo, L y L' representan, independientemente, un grupo saliente.

[0028] Se glicosila un compuesto 7-hidroxiindol (1) mediante un compuesto D-glicopiranosilo hidroxil protegido (2), para obtener un compuesto 7-(β-D-glicopiranosiloxy)indol (3). Después de que el compuesto (3) sea (hetero)arilalquilado para obtener un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxy)indol (5), se puede eliminar el grupo protector de hidroxilo para preparar un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxy)indol (I).

10 [0029] Como grupo P protector de hidroxilo de un compuesto D-glicopiranosilo (2) o grupo saliente L , se pueden utilizar grupos convencionalmente utilizados en el campo de la química de los azúcares. Por ejemplo, como tales grupos protectores se pueden ilustrar un grupo acetilo y un grupo pivaloilo. Como grupos salientes, por ejemplo, se pueden ilustrar un átomo de bromo y un grupo tricloroacetimidiloxy.

15 [0030] Como grupo saliente L' de un reactivo (hetero)arilalquilante (4), por ejemplo, se pueden ilustrar un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo mesiloxy y un grupo tosiloxy.

20 [0031] En el caso de que el grupo saliente L sea un átomo de bromo, es preferible que la glicosilación sea conducida en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro de sodio, y más preferible que también se añada un catalizador de transferencia de fase tal como, por ejemplo, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de benciltributilamonio o bisulfato de tetrabutilamonio. Además, en el caso de que el grupo saliente L sea un grupo tricloroacetimidiloxy, es preferible que la glicosilación sea conducida en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo o tetracloruro de estaño.

25 [0032] La (hetero)alquilación es conducida, preferiblemente, en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato potásico, carbonato de cesio o *t*-butóxido potásico. Si se desea, se puede añadir yoduro sódico.

[0033] En el caso de que se utilice un grupo acetilo o un grupo pivaloilo como grupo protector de hidroxilo, estos grupos pueden ser eliminados mediante hidrólisis alcalina general utilizando, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de litio, metóxido sódico o etóxido sódico.

30 [0034] Un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxy)indol (I) también se puede preparar a través de cada proceso de las anteriores (hetero)arilalquilación, glicosilación y desprotección después de proteger un grupo hidroxilo en la posición 7 de un compuesto 7-hidroxiindol (1) mediante un grupo bencilo (sustituido) tal como, por ejemplo, un grupo bencilo o un grupo bencilirilo. Además, el grupo bencilo (sustituido) puede ser eliminado según métodos convencionales tales como hidrogenólisis o hidrólisis.

35 [0035] Está disponible comercialmente un compuesto 7-hidroxiindol (1) o un compuesto protegido en hidroxilo mediante un grupo bencilo, u otro, en la posición 7 del mismo, o se puede preparar conforme a métodos conocidos, por ejemplo, Synthetic Communications, Vol. 21, N° 5, págs. 611-617, 1991; Synthetic Communications, Vol. 33, N° 3, págs.

507-514, 2003; Heterocycles, Vol. 38, Nº 11, págs. 2.415-2.442, 1994; y Tetrahedron Letters, Vol. 46, págs. 1.021-1.022, 2005.

[0036] Está disponible comercialmente un agente para (hetero)arilalquilación (4), o se puede preparar a partir de un compuesto (hetero)arilo fácilmente disponible combinando, opcionalmente, reacciones convencionales tales como, por ejemplo, halogenación, aminación, nitración, sulfonación, diazotación, tiolación, esterificación, amidación, oxidación, reducción, condensación deshidrativa, hidrolización y acoplamiento (por ejemplo, ver los folletos de WO2004/014932 y WO2004/018491). Además, cuando un compuesto utilizado o generado en los métodos de preparación anteriores tiene un grupo funcional que cambia bajo las condiciones de reacción o inhibe el progreso de la reacción, el grupo puede ser protegido, mediante un grupo protector apropiado utilizado comúnmente, por una persona especializada en la técnica, y el grupo protector se puede eliminar en una etapa adecuada.

[0037] Un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol, representado por la fórmula general (I) de la presente invención, puede ser transformado en un profármaco en donde el grupo carboxilo, grupo hidroxilo y/o grupo amino es transformado, permitiendo que reaccione con un reactivo para producir un profármaco tal como, por ejemplo, un alquilo halogenado tal como, por ejemplo, cloruro de etilo o cloruro de bencilo; un acilo halogenado tal como, por ejemplo, cloruro de acetilo o cloruro de benzoilo; un éster de formiato tal como, por ejemplo, éster cloroformiato de etilo o éster cloroformiato de bencilo.

[0038] Un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol, representado por la fórmula general (I), puede ser derivado en una sal del mismo farmacéuticamente admisible de una manera habitual. Como tal sal, por ejemplo, se puede ilustrar una sal con un ácido inorgánico tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido nítrico, una sal con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido metanosulfónico; y una sal sódica y una sal potásica; una sal por adición de una base orgánica tal como, por ejemplo, N,N'-dibenciletilendiamina o 2-aminoetanol.

[0039] Un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol, representado por la fórmula general (I), puede ser obtenido algunas veces como hidrato o solvato durante la purificación o preparando sales del mismo. Para una composición farmacéutica de la presente invención, se puede utilizar un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

[0040] Además, un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol, representado por la fórmula general (I) tiene a veces tautómeros, isómeros geométricos y/o isómeros ópticos. Para la composición farmacéutica de la presente invención, se puede emplear cualquiera de los isómeros y una mezcla de los mismos.

[0041] Se puede preparar una composición farmacéutica de la presente invención mezclando un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol (I), o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, con un soporte farmacéutico convencional.

[0042] El soporte farmacéutico puede ser utilizado opcionalmente en combinación, conforme a una forma de dosificación descrita a continuación. Como soporte farmacéutico se pueden ilustrar aditivos tales como, por ejemplo, lactosa; lubricantes tales como, por ejemplo, estearato magnésico; desintegrantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa; aglutinantes tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa; surfactantes tales como, por ejemplo, macrogol; espumantes tales como, por ejemplo, bicarbonato sódico; ayudantes de disolución tales como, por ejemplo, ciclodextrina; acidificadores tales como, por ejemplo, ácido cítrico; estabilizantes tales como, por ejemplo, edetato sódico; controladores del pH tales como, por ejemplo, una sal de ácido fosfórico.

[0043] Como forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención se ilustran administraciones orales tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos y cápsulas; administraciones parenterales tales como, por ejemplo, inyecciones, cataplasmas y supositorios.

[0044] Ya que el compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol, representado por la fórmula general (I), muestra una potente actividad inhibitoria contra el SGLT1 y/o SGLT2 humanos en los ensayos confirmatorios para actividad inhibitoria de SGLT1 y SGLT2 humanos, puede inhibir el incremento postprandial del aumento del nivel de azúcar en sangre inhibiendo la absorción de glucosa o galactosa, y/o normalizar el nivel de glucosa en sangre reduciendo el nivel de galactosa en sangre, o inhibiendo la reabsorción de glucosa. Por consiguiente, la composición farmacéutica de la presente invención se puede utilizar como inhibidor de la hiperglucemia postprandial, o como agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que se compone de diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, neuropatía, nefropatía, úlcera, macroangiopatía), obesidad, hiperinsulinemia, galactosemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, aterosclerosis, hipertensión, síndrome metabólico, fallo cardíaco congestivo, edema, hiperuricemia y gota, o la inhibición de la tolerancia alterada a la glucosa progresando a diabetes.

[0045] Para fabricar el anterior agente para la prevención o tratamiento, la dosificación del compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosiloxi)indol representado por la fórmula general (I) de la presente invención, o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, está adecuadamente dentro del intervalo de 0.1 a 1.000 mg por día para un adulto humano en el caso de administración oral, y aproximadamente dentro del intervalo de 0.01 a 100 mg por día para un adulto humano en el caso de inyección parenteral, en la formulación.

[0046] Además, el fármaco de la presente invención se puede utilizar en combinación con otro fármaco(s). Ejemplos de tales otros fármacos incluyen un intensificador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de las amilasas, un inhibidor de la α -glucosidasa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un inhibidor de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa de los lípidos, un inhibidor de la dipeptidasa ácida asociada a la α N-acetilación, factor de crecimiento I semejante a la insulina, factor de crecimiento plaquetario (PDGF), un factor de crecimiento plaquetario (PDGF) análogo (por ejemplo, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso, un derivado de la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un antidiarreico, un catártico, un inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de los adrenorreceptores β_3 , un inhibidor de la acil coenzima A:colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista de los receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un inhibidor de la escualeno epoxidasa, un intensificador de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima transformadora de la angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima transformadora de la endotelina, un antagonista de los receptores de endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador del simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista de los adrenorreceptores α_2 , un agente un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico, y un alcalinizante urinario.

[0047] Como intensificador de la sensibilidad a la insulina, por ejemplo, se ilustran agonistas de los receptores γ activados por proliferadores de peroxisomas tales como troglitazona, clorhidrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, darglitazona sódica, GI-262570, isaglitazona, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazona, englitazona sódica y NIP-221, agonistas de los receptores α activados por proliferadores de peroxisomas tales como GW-9578 y BM-170744, agonistas de los receptores α/γ activados por proliferadores de peroxisomas tales como GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 y DRF-MDX8, agonistas del receptor de retinoides X tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 y bexaroteno, y otros intensificadores de la sensibilidad a la insulina tales como el reglixano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020 y GW-501516. Los intensificadores de la sensibilidad a la insulina se utilizan, preferiblemente, para la prevención o tratamiento de la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, el trastorno del metabolismo de los lípidos o la aterosclerosis, y más preferiblemente para la prevención o tratamiento de la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa o la hiperinsulinemia debido que mejora la alteración de la transducción de señales de la insulina en los tejidos periféricos e intensifica la captación de glucosa dentro de los tejidos a partir de la sangre, conduciendo a la reducción del nivel de glucosa en sangre.

[0048] Como inhibidor de las amilasas, por ejemplo, se ilustra el RSH-2083. Como inhibidor de la α -glucosidasa, por ejemplo, se ilustran inhibidores de la α -glucosidasa tales como, por ejemplo, acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglitalo, MDL-25.637, camiglibosa y MDL-73.945 y AZM-127. Los inhibidores de las amilasas y los inhibidores de la α -glucosidasa se utilizan preferentemente para la prevención o tratamiento de la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad o la hiperinsulinemia, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa debido a que inhiben la digestión enzimática gastrointestinal de carbohidratos contenidos en los alimentos, e inhiben o retrasan la absorción de glucosa u otros dentro del cuerpo.

[0049] Como biguanida, se ilustran, por ejemplo, fenformina, clorhidrato de buformina y clorhidrato de metformina. Las biguanidas se utilizan preferiblemente para la prevención o tratamiento de la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas o la hiperinsulinemia, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa o la hiperinsulinemia debido a que reducen el nivel de glucosa en sangre mediante los efectos inhibitorios en la gluconeogénesis hepática, aceleran los efectos en la glucólisis anaeróbica en tejidos, o mejoran los efectos en la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos.

[0050] Como intensificador de la secreción de insulina se ilustran, por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, gliburida (glibenclamida), glicazida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, glibornurida, glibizida, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina sódica, glibinamida,

fenbutamida, tolclidamida, glimepirida, nateglinida, hidrato de calcio de mitiglinida y repaglinida. Además, los intensificadores de la secreción de insulina incluyen activadores de glucoquinasa tales como RO-28-1675. Los intensificadores de la secreción de insulina se utilizan preferentemente para la prevención o tratamiento de la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa o las complicaciones diabéticas, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de la diabetes o la tolerancia alterada a la glucosa debido a que reducen el nivel de glucosa en sangre actuando sobre las células β pancreáticas, o intensificando la secreción de insulina.

[0051] Como insulina o análogo de insulina se ilustran, por ejemplo, insulina humana, insulina animal y análogos de insulina humana y animal. Estas preparaciones se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa o las complicaciones diabéticas, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de la diabetes o la tolerancia alterada a la glucosa.

[0052] Como antagonista de los receptores de glucagón se ilustran, por ejemplo, BAY-27-9955 y NNC-92-1687; como estimulantes del receptor quinasa de la insulina se ilustran, por ejemplo, TER-17411, L-783281 y KRX-613; como inhibidores de la tripeptidil peptidasa II se ilustra, por ejemplo, el UCL-1397; como inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV se ilustran, por ejemplo, NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 y MK-0431; como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B se ilustran, por ejemplo, PTP-112, OC-86839 y PNU-177496; como inhibidores de la glucógeno fosforilasa se ilustran, por ejemplo, NN-4201 e inglifolib; como inhibidores de la fructosa bifosfatasa se ilustra, por ejemplo, el CS-917; como inhibidores de la piruvato deshidrogenasa se ilustra, por ejemplo, el AZD-7545; como inhibidores de la gluconeogénesis hepática se ilustra, por ejemplo, el FR-225659; como inhibidores de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa se ilustran, por ejemplo, BVT-3498 y HM-2002; como análogos del péptido 1 similar al glucagón se ilustran, por ejemplo, exendina-4 y CJC-1131; como agonistas del péptido 1 similar al glucagón se ilustran, por ejemplo, AZM-134 y LY-31-5902; y como amilina, análogos de la amilina o agonistas de la amilina se ilustra, por ejemplo, el acetato de pramlintida. Estos fármacos, los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, el D-quirositol, los inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 y el péptido 1 similar al glucagón se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas o la hiperinsulinemia, y más preferiblemente para la prevención o tratamiento de la diabetes o la tolerancia alterada a la glucosa.

[0053] Como inhibidores de la aldosa reductasa se ilustran, por ejemplo, gamolenato de ascorbilo, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, metosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811 y lindolrestat. Los inhibidores de la aldosa reductasa se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de las complicaciones diabéticas debido a que inhiben la aldosa reductasa y reducen la excesiva acumulación intracelular de sorbitol en la vía de los polioles acelerada, los cuales están en continuo estado hiperglucémico en estos tejidos en complicaciones diabéticas.

[0054] Como inhibidores de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada se ilustran, por ejemplo, piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711 y clorhidrato de pimagedina. Los inhibidores de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de complicaciones diabéticas debido a que inhiben la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, los cuales están acelerados en continuo estado hiperglucémico en la diabetes, y disminuyen el daño celular.

[0055] Como inhibidores de la proteína quinasa C se ilustran, por ejemplo, LY-333531 y midostaurina. Los inhibidores de la proteína quinasa C se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de complicaciones diabéticas debido a que inhiben la actividad de la proteína quinasa C, la cual está acelerada en continuo estado hiperglucémico en la diabetes.

[0056] Como antagonista de los receptores del ácido \square -aminobutírico se ilustra, por ejemplo, el topiramato; como antagonistas de los canales de sodio se ilustran, por ejemplo, clorhidrato de mexiletina y oxcarbazepina; como inhibidor del factor de transcripción NF- κ B se ilustra, por ejemplo, el dextlipotam; como inhibidor de la peroxidasa de los lípidos se ilustra, por ejemplo, el mesilato de tirilazad; como inhibidor de la dipeptidasa ácida asociada a la \square N-acetilación se ilustra, por ejemplo, el GPI-5693; y como derivados de la carnitina se ilustran, por ejemplo, la carnitina, clorhidrato de levacecarnina, cloruro de levocarnitina, levocarnitina y ST-261. Estos fármacos, el factor de crecimiento I semejante a la insulina, el factor de crecimiento plaquetario, el factor de crecimiento plaquetario análogo, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, la uridina, la 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, el bimoclomol, la sulodexida, e Y-128 se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de las complicaciones diabéticas.

[0057] Como antidiarreico o catártico se ilustran, por ejemplo, policarbofilo de calcio, tanato de albúmina y subnitrito de bismuto. Estos fármacos se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la diarrea, estreñimiento u otros que acompañan a la diabetes u otras por el estilo.

[0058] Como inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa se ilustran, por ejemplo, cerivastatina sódica, pravastatina sódica, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sódica, atorvastatina calcio hidrato, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatina cálcica, rosuvastatina cálcica, colestolona, dalvastatina, acitemato, mevastatina, crivastatina, BMS-180431, BMY-21950,

glenvastatina, carvastatina, BMY-22089 y bervastatina. Los inhibidores de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos o aterosclerosis y, más preferentemente, para la prevención o tratamiento de la hiperlipidemia, hipercolesterolemia o aterosclerosis debido a que reducen el nivel de colesterol en sangre inhibiendo la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa.

[0059] Como fibrato se ilustran, por ejemplo, bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato de aluminio, ácido clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemfibrocilo, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato y AHL-157. Los derivados del ácido fibrato se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos o aterosclerosis, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de la hiperlipidemia, hipertrigliceridemia o aterosclerosis debido a que activan la lipasa lipoproteica hepática e intensifican la oxidación de ácidos grasos, conduciendo a la reducción del nivel de triglicéridos en sangre.

[0060] Como agonistas de los adrenorreceptores β_3 se ilustran, por ejemplo, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696, YM178 y KTO-7924. Los agonistas de los adrenorreceptores β_3 se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno del metabolismo de los lípidos, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de la obesidad o hiperinsulinemia debido a que estimulan los adrenorreceptores β_3 en el tejido adiposo e intensifican la oxidación de ácidos grasos, conduciendo a la inducción de gasto energético.

[0061] Como inhibidores de la acil coenzima A:colesterol aciltransferasa se ilustran, por ejemplo, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C8-434, avasimibe, CI-976, RP-64477, F-1394, eldacimibe, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibide, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 y eflicimibe. Los inhibidores de la acil coenzima A:colesterol aciltransferasa se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno del metabolismo de los lípidos, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de hiperlipidemia o hipercolesterolemia debido a que reducen el nivel de colesterol en sangre inhibiendo la acil coenzima A:colesterol aciltransferasa.

[0062] Como agonistas de los receptores de la hormona tiroidea se ilustran, por ejemplo, la liotironina sódica, la levotiroxina sódica y KB-2611; como inhibidores de la absorción de colesterol se ilustran, por ejemplo, ezetimibe y SCH-48461; como inhibidores de la lipasa se ilustran, por ejemplo, orlistat, ATL-962, AZM-131 y RED-103004; como inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa se ilustra, por ejemplo, el etomoxir; como inhibidores de la escualeno sintasa se ilustran, por ejemplo, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 y TAK-475; como derivados del ácido nicotínico se ilustran, por ejemplo, ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, acipimox y nicorandil; como secuestrante de ácidos biliares se ilustran, por ejemplo, colestiramina, colestilán, clorhidrato de colesevelam y GT-102-279; como inhibidores del cotransportador sodio/ácidos biliares se ilustran, por ejemplo, 264W94, S-8921 y SD-5613; y como inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol se ilustran, por ejemplo, PNU-107368E, SC-795, JTT-705 y CP-529414. Estos fármacos, probucol, inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, inhibidor de la lipoxigenasa, inhibidor de la escualeno epoxidasa e intensificador de los receptores de lipoproteínas de baja densidad se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno del metabolismo de los lípidos.

[0063] Como supresores del apetito se ilustran, por ejemplo, inhibidor de la recaptación de monoamina, inhibidor de la recaptación de serotonina, estimulante liberador de serotonina, agonista de serotonina (especialmente agonista 5HT_{2C}), inhibidor de la recaptación de noradrenalina, estimulante liberador de noradrenalina, agonista de los adrenorreceptores α_1 , agonista de los adrenorreceptores β_2 , agonista de la dopamina, antagonista de los receptores de cannabinoides, antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico, antagonista H₃ de la histamina, L-histidina, leptina, análogo de la leptina, agonista de los receptores de la leptina, agonista de los receptores de melanocortina (especialmente los agonista MC3-R, el agonista MC4-R), hormona estimuladora de los melanocitos α , transcritto regulado por cocaína y anfetamina, proteína mahogany, agonista de la enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, bombesina, agonista de la colecistoquinina (especialmente el agonista CCK-A), hormona liberadora de corticotropina, análogo de la hormona liberadora de corticotropina, agonista de la hormona liberadora de corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de somatostatina, agonista de los receptores de somatostatina, péptido activador de la adenilato ciclasa de pituitaria, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, hormona liberadora de tirotrópina, neurotensina, sauvagina, antagonistas del neuropéptido Y, PYY, antagonista de péptidos opiáceos, antagonista de la galanina, antagonista de los receptores de la hormona concentradora de melanina, inhibidor de la proteína relacionada con agouti y antagonista de los receptores de orexina. Concretamente, como inhibidor de la recaptación de monoamina se ilustra, por ejemplo, el mazindol; como inhibidores de la recaptación de serotonina se ilustran, por ejemplo, clorhidrato de dexfenfluramina, fenfluramina, clorhidrato de sibutramina, maleato de fluvoxamina y clorhidrato de sertralina; como agonistas de serotonina se ilustran, por ejemplo, inotriptán y d-norfenfluramina; como inhibidores de la recaptación de noradrenalina se ilustran, por ejemplo, bupropión y GW-320659; como estimulantes liberadores de noradrenalina se ilustran, por ejemplo, rolipram e YM-992; como agonistas de los adrenorreceptores β_2 se ilustran, por ejemplo, anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, metanfetamina,

fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, fenilpropanolamina y clobenzorex; como agonistas de la dopamina se ilustran, por ejemplo, ER-230, doprexina y mesilato de bromocriptina; como antagonista de los receptores de cannabinoides se ilustra, por ejemplo, el rimonabant; como antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico se ilustra, por ejemplo, el topiramato; como antagonista H_3 de la histamina se ilustra, por ejemplo, el GT-2394; como leptina, análogos de la leptina o agonista de los receptores de la leptina se ilustra, por ejemplo, el LY-355101; como agonista de la colecistoquinina (especialmente el agonista CCK-A) se ilustran, por ejemplo, SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854 y A-71378; y como

antagonistas del neuropéptido Y se ilustran, por ejemplo, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01 y J-115814. Los supresores del apetito se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, aterosclerosis, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, edema, hiperuricemia o gota, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de la obesidad debido a que estimulan o inhiben las actividades de las monoaminas intracerebrales o péptidos bioactivos en el sistema regulador central del apetito y suprimen el apetito, conduciendo a la reducción de la ingesta energética.

[0064] Como inhibidores de la enzima transformadora de la angiotensina se ilustran, por ejemplo, captopril, maleato de enalapril, alacepril, clorhidrato de delapril, ramipril, lisinopril, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de benazeprilo, ceronapril monohidrato, cilazapril, fosinopril sódico, erbumina de perindopril, moveltipril de calcio, clorhidrato de quinapril, clorhidrato de espirapril, clorhidrato de temocapril, trandolapril, zofenopril cálcico, clorhidrato de moexipril y rentiapril. Los inhibidores de la enzima transformadora de la angiotensina se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

[0065] Como inhibidores de la endopeptidasa neutra se ilustran, por ejemplo, omapratilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306 y ecadotril. Los inhibidores de la endopeptidasa neutra se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de de las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

[0066] Como antagonistas de los receptores de la angiotensina II se ilustran, por ejemplo, candesartán cilexetil, candesartán cilexetil/hidroclorotiazida, losartán potásico, mesilato de eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartán, tasosartán, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423 y BR-9701. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

[0067] Como inhibidores de la enzima transformadora de la endotelina se ilustran, por ejemplo, CGS-31447, CGS-35066 y SM-19712; como antagonistas de los receptores de endotelina se ilustran, por ejemplo, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentán sódico, BMS-193884, darusentán, TBC-3711, bosentán, tezosentán sódico, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentán y BMS-207940. Estos fármacos se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de las complicaciones diabéticas o la hipertensión, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de la hipertensión.

[0068] Como agentes diuréticos se ilustran, por ejemplo, clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, metilclotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrano, canrenoato potásico, espironolactona, triamtereno, aminofilina, clorhidrato de cicletanina, LLU- α , PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptán y clorhidrato de conivaptán. Los fármacos diuréticos se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de las complicaciones diabéticas, la hipertensión, el fallo cardíaco congestivo o edema, y más preferentemente para la prevención o tratamiento de la hipertensión, el fallo cardíaco congestivo o el edema, debido a que reducen la presión sanguínea o mejoran el edema aumentando la excreción urinaria.

[0069] Como antagonistas del calcio se ilustran, por ejemplo, aranidipino, clorhidrato de efonidipino, clorhidrato de nicardipina, clorhidrato de barnidipino, clorhidrato de benidipino, clorhidrato de manidipino, cilnidipino, nisoldipino, nitrendipino, nifedipino, nilvadipina, felodipina, besilato de amlodipina, pranidipino, clorhidrato de lercanidipino, isradipina, elgodipino, azelnidipino, lacidipino, clorhidrato de vatanidipino, lemidipino, clorhidrato de diltiazem, maleato de clentiazem, clorhidrato de verapamilo, S-verapamilo, clorhidrato de fasudil, clorhidrato de bepridilo y clorhidrato de gallopamilo; como agentes antihipertensivos vasodilatadores se ilustran, por ejemplo, indapamida, clorhidrato de todralazina, clorhidrato de hidralazina, cadralazina y budralazina; como agentes bloqueadores del simpático se ilustran, por ejemplo, clorhidrato de amosulalol, clorhidrato de terazosina, clorhidrato de bunazosina, clorhidrato de prazosina, mesilato de doxazosina, clorhidrato de propanolol, atenolol, tartrato de metoprolol, carvedilol, nipradilol, clorhidrato de celiprolol, nebivolol, clorhidrato de betaxolol, pindolol, clorhidrato de tertatolol, clorhidrato de bevantolol, maleato de timolol, clorhidrato de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, malonato de bopindolol, nipradilol, sulfato de penbutolol, clorhidrato de acebutolol, clorhidrato de tilisolol, nadolol, urapidil e indoramina; como agente antihipertensivo de acción central se ilustra, por ejemplo, la reserpina; y como agonistas de los adrenorreceptores α_2 se ilustran, por ejemplo, clorhidrato de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, clorhidrato de guanfacina,

moxonidina, lofexidina y clorhidrato de talipexol. Estos fármacos se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la hipertensión.

[0070] Como agentes antiplaquetarios se ilustran, por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, eicosapentanoato de etilo, clorhidrato de sarpogrelato, clorhidrato de dilazep, trapidil, beraprost sódico y aspirina. Los agentes antiplaquetarios se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la aterosclerosis o el fallo cardíaco congestivo.

[0071] Como inhibidores de la síntesis de ácido úrico se ilustran, por ejemplo, alopurinol, oxipurinol y febuxostat; como agentes uricosúricos se ilustran, por ejemplo, benzbromarona y probenecid; y como alcalinizantes urinarios se ilustran, por ejemplo, bicarbonato sódico, citrato potásico y citrato sódico. Estos fármacos se utilizan, preferentemente, para la prevención o tratamiento de la hiperuricemia o la gota.

[0072] Como otro fármaco combinado con el compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosilo)indol de la presente invención en el uso para la prevención o tratamiento de la diabetes, por ejemplo, es preferible el fármaco seleccionado de al menos un miembro del grupo que se compone de un intensificador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de las amilasas, un inhibidor de la α-glucosidasa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un inhibidor de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina y un supresor del apetito; es más preferible el fármaco seleccionado de al menos un miembro del grupo que se compone de un intensificador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de las amilasas, un inhibidor de la α-glucosidasa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un inhibidor de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina y un agonista de la amilina; y es sumamente preferible el fármaco seleccionado de al menos un miembro del grupo que se compone de un intensificador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de las amilasas, un inhibidor de la α-glucosidasa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina y una insulina o análogo de insulina.

[0073] En el uso para la prevención o tratamiento de las complicaciones diabéticas, por ejemplo, es preferible el fármaco seleccionado de al menos un miembro del grupo que se compone de un intensificador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de las amilasas, un inhibidor de la α-glucosidasa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un inhibidor de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de los receptores del ácido □-aminobutírico, un antagonista de los canales de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF-κB, un inhibidor de la peroxidasa de los lípidos, un inhibidor de la dipeptidasa ácida asociada a la □ N-acetilación, factor de crecimiento I semejante a la insulina, factor de crecimiento plaquetario, un factor de crecimiento plaquetario análogo, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoelomol, sulodexida, Y-128, un antidiarreico, un catártico, un inhibidor de la enzima transformadora de la angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima transformadora de la endotelina, un antagonista de los receptores de endotelina y un agente diurético; y es más preferible el fármaco seleccionado de al menos un miembro del grupo que se compone de un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la enzima transformadora de la angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra y un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

[0074] En el uso para la prevención o tratamiento de la obesidad, es preferible el fármaco seleccionado de al menos un miembro seleccionado del grupo que se compone de un intensificador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de las amilasas, un inhibidor de la α-glucosidasa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis

5 hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un inhibidor de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un agonista de los adrenorreceptores β_3 y un supresor del apetito; y es más preferible el fármaco seleccionado de al menos un miembro seleccionado del grupo que se compone de un inhibidor de las amilasas, un inhibidor de la α -glucosidasa, un agonista de los adrenorreceptores β_3 y un supresor del apetito.

Ejemplos

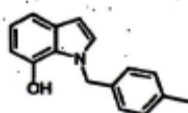
[0075] La presente invención es adicionalmente ilustrada, con más detalle, vía los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a ellos.

10 Ejemplo de Referencia 1

[0076] 7-Hidroxi-1-(4-metilbencil)-1*H*-indol

[0077]

[Quím. 4]



15 **[0078]** A una solución de 7-benciloxi-1*H*-indol (0'3 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro de sodio (55%, 70 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de 4-metilbencilo (0'19 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua, y la mezcla resultante fue extraída con éter dietílico. Se lavó el extracto con agua y salmuera, y se desecó sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 7-benciloxi-1-(4-metilbencil)-1*H*-indol (0'43 g). Esta materia fue disuelta en tetrahidrofurano (6 ml). A la solución se añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (50 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno, durante 5 horas. Se eliminó por filtración la materia insoluble, y el filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 5/1), para dar el compuesto del título (86 mg). RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 2'3 (3H, s), 4'68 (1H, s), 5'6 (2H, s), 6'45-6'5 (2H, m), 6'89 (1H, t, J = 7'7 Hz), 7'0-7'1 (5H, m), 7'15-7'25 (1H, m).

20

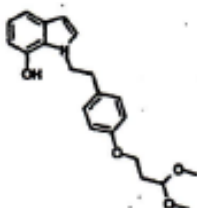
25

Ejemplo de Referencia 2

[0079] 7-Hidroxi-1-{2-[4-(3,3-dimetoxipropoxi)fenil]etil}-1*H*-indol

[0080]

[Quím. 5]



30

[0081] Se agitó a temperatura ambiente, durante la noche, una mezcla de 4-(2-hidroxi)etilfenol (1 g), dimetilacetal de 3-bromopropionaldehído (1'02 ml), carbonato de cesio (2'83 g) y una cantidad catalítica de yoduro sódico en acetona (15 ml). Se eliminó por filtración la materia insoluble, y el filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice aminopropilada (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1), para dar dimetilacetal de 3-[4-(2-hidroxi)etil]feniloxi]propionaldehído (1'22 g). Esta materia fue disuelta en cloruro de metileno (15 ml). A la solución se añadieron trietilamina (0'85 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0'43 ml) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 hora. La mezcla de reacción fue vertida en agua, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico de 0'5 mol/l, agua y salmuera, y se desecó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente fue eliminado a presión reducida, para dar dimetilacetal de 3-[4-(2-metanosulfoniloxietil)feniloxi]propionaldehído (1'49 g). A una solución de 7-benciloxi-1*H*-indol (1'04 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro de sodio (55%, 0'25 g) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron el anterior dimetilacetal de 3-[4-(2-metanosulfoniloxietil)feniloxi]propionaldehído (1'49 g) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua, y la mezcla resultante fue

35

40

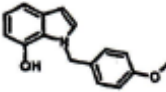
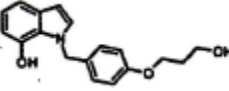
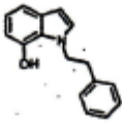
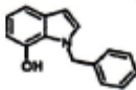
5 extraída con éter dietílico. Se lavó el extracto con agua y salmuera, y se desecó sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de del de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 6/1-5/1), para dar 7-benciloxi-1-{2-[4-(3,3-dimetoxipropoxi)fenil]etil}-1*H*-indol. Esta materia fue disuelta en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución se añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (0.5 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno, durante 5 horas. Se eliminó por filtración la materia insoluble, y el filtrado fue concentrado a presión reducida para dar el compuesto del título (1.57 g). RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 2'05-2'1 (2H, m), 3'0-3'1 (2H, m), 3'37 (6H, s), 4'01 (2H, t, J = 6'2 Hz), 4'5-4'6 (2H, m), 4'63 (1H, t, J = 5'9 Hz), 4'86 (1H, s ancho), 6'36 (1H, d, J = 3'3 Hz), 6'5 (1H, d, J = 7'4 Hz), 6'75-6'85 (3H, m), 6'89 (1H, t, J = 7'4 Hz), 6'95-7'05 (2H, m), 7'15-7'25 (1H, m).

10 Ejemplos de Referencia 3 a 6

[0082] Los compuestos descritos en la Tabla 1 fueron preparados de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 1 o Ejemplo de Referencia 2, utilizando las correspondientes materias de partida.

[0083] [Tabla 1]

Tabla 1

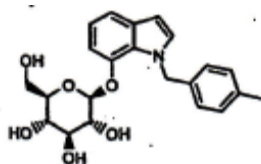
Nº	Fórmula de la Estructura	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ ppm:
Ejemplo de Referencia 3		3'76 (3H, s), 4'77 (1H, s ancho), 5'57 (2H, s), 6'45-6'5 (2H, m), 6'75-6'85 (2H, m), 6'89 (1H, t, J = 7'9 Hz), 7'04 (1H, d, J = 3'3 Hz), 7'05-7'15 (2H, m), 7'15-7'25 (1H, m).
Ejemplo de Referencia 4		1'7 (1H, t, J = 5'3 Hz), 1'95-2'05 (2H, m), 3'8-3'9 (2H, m), 4'07 (2H, t, J = 5'9 Hz), 4'84 (1H, s ancho), 5'57 (2H, s), 6'45-6'5 (2H, m), 6'75-6'85 (2H, m), 6'89 (1H, t, J = 7'7 Hz), 7'03 (1H, d, J = 3'0 Hz), 7'05-7'1 (2H, m), 7'15-7'25 (1H, m).
Ejemplo de Referencia 5		3'13'2 (2H, m), 4'55-4'65 (2H, m), 4'88 (1H, s), 6'37 (1H, d, J = 3'0 Hz), 6'51 (1H, d, J = 7'6 Hz), 6'7-6'8 (1H, m), 6'83 (1H, d, J = 3'0 Hz), 6'9 (1H, t, J = 7'6 Hz), 7'1-7'3 (4H, m), 7'35-7'45 (1H, m)
Ejemplo de Referencia 6		4'91 (1H, s ancho), 5'65 (2H, s), 6'45-6'55 (2H, m), 6'9 (1H, t, J = 7'7 Hz), 7'0-7'35 (7H, m).

Ejemplo 1

[0084] 7-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-(4-metilbencil)-1H-indol

[0085]

[Quím. 6]



5

[0086] A una mezcla de 7-hidroxi-1-(4-metilbencil)-1H-indol (1'36 g), acetobromo-α-D-glucosa (2'59 g) y cloruro de benciltri-(*n*-butil)amonio (1'79 g) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido sódico de 5 mol/l (3'4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice aminopropilada (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1), y purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 3/1-2/1), para dar 7-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(4-metilbencil)-1H-indol (1'25 g). El 7-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(4-metilbencil)-1H-indol obtenido fue disuelto en metanol (2 ml). A la solución se añadió metóxido sódico (solución en metanol al 28%, 0'05 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 5/1), para dar el compuesto del título (0'19 g). RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2'26 (3H, s), 3'3-3'5 (4H, m), 3'66 (1H, dd, J = 11'9 Hz, 5'6 Hz), 3'86 (1H, dd, J = 11'9 Hz, 2'2 Hz), 5'05 (1H, d, J = 7'8 Hz), 5'49 (1H, d, J = 15'6 Hz), 5'89 (1H, J = 15'6 Hz), 6'42 (1H, d, J = 3'1 Hz), 6'85-6'95 (2H, m), 6'95-7'15 (5H, m), 7'15-7'25 (1H, m).

10

15

Ejemplos 2 a 5

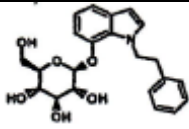
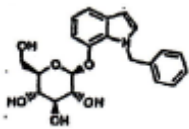
[0087] Los compuestos descritos en la Tabla 2 fueron preparados de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, utilizando las correspondientes materias de partida.

20

[0088] [Tabla 2]

Tabla 2

Nº	Fórmula de la Estructura	RMN- ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm:
Ejemplo 2		3'3-3'55 (4H, m), 3'67 (1H, dd, J = 12'0 Hz, 5'8 Hz), 3'73 (3H, s), 3'87 (1H, dd, J = 12'0 Hz, 2'2 Hz), 5'07 (1H, d, J = 7'5 Hz), 5'47 (1H, d, J = 15'6 Hz), 5'86 (1H, d, J = 15'6 Hz), 6'4 (1H, d, J = 2'8 Hz), 6'75-6'85 (2H, m), 6'85-6'95 (2H, m), 7'05-7'15 (3H, m), 7'15-7'25 (1H, m).
Ejemplo 3		1'9-2'0 (2H, m), 3'3-3'55 (4H, m), 3'65-3'75 (3H, m), 3'87 (1H, dd, J = 11'9 Hz, 2'2 Hz), 4'01 (2H, t, J = 6'4 Hz), 5'07 (1H, d, J = 7'5 Hz), 5'46 (1H, d, J = 15'4 Hz), 5'86 (1H, d, J = 16'4 Hz), 6'4 (1H, d, J = 3'1 Hz), 6'75-6'85 (2H, m), 6'85-6'95 (2H, m), 7'05-7'15 (3H, m), 7'15-7'25 (1H, m).
		3'05-3'2 (2H, m), 3'4-3'55 (3H, m), 3'55-3'65 (1H, m), 3'71 (1H, dd, J = 12'2 Hz, 5'4 Hz), 3'91 (1H, dd, J = 12'2 Hz, 2'2 Hz), 4'45-4'55 (1H, m), 4'8-4'9 (1H, m), 5'19 (1H, d, J = 8'0 Hz), 6'25 (1H, d, J = 3'0 Hz), 6'81 (1H, d, J

Ejemplo 4		= 3'0 Hz), 6'9-7'0 (2H, m), 7'1-7'25 (6H, m).
Ejemplo 5		3'3-3'5 (4H, m), 3'66 (1H, dd, J = 11'8 Hz, 5'6 Hz), 3'86 (1H, dd, J = 11'8 Hz, 2'2 Hz), 5'05 (1H, d, J = 7'3 Hz), 5'54 (1H, d, J = 15'8 Hz), 5'96 (1H, d, J = 15'8 Hz), 6'43 (1H, d, J = 3'2 Hz), 6'85-6'95 (2H, m), 7'1-7'3 (7H, m).

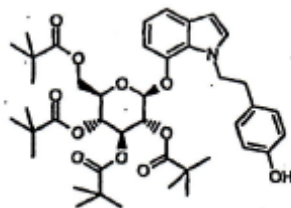
Ejemplo de Referencia 7

[0089] 1-[2-(4-Hidroxifenil)etil]-7-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indol

[0090]

5

[Quím. 7]



10

15

20

[0091] A una mezcla de 7-hidroxi-1-{2-[4-(3,3-dimetoxipropoxi)fenil]etil}-1H-indol (1'57 g), bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosilo (2'56 g) y cloruro de benciltri-(*n*-butil)amonio (1'38 g) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido sódico de 5 mol/l (2'7 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice aminopropilada (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1), y purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 6/1-4/1) para dar 1-{2-[4-(3,3-dimetoxipropoxi)fenil]etil}-7-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indol (1'05 g). Esta materia fue disuelta en acetona (12 ml). A la solución se añadieron agua (6 ml) y ácido oxálico dihidrato, y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió piperazina (0'64 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, y se desecó sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1), y purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice aminopropilada (*n*-hexano/acetato de etilo = 4/1-3/1-2/1) para dar el compuesto del título (0'31 g). RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1'1 (9H, s), 1'12 (9H, s), 1'16 (9H, s), 1'18 (9H, s), 2'9-3'05 (2H, m), 3'85-3'95 (1H, m), 4'05-4'2 (2H, m), 4'25-4'4 (1H, m), 4'5-4'65 (1H, m), 4'7 (1H, s), 5'15-5'25 (1H, m), 5'4-5'55 (3H, m), 6'29 (1H, d, J = 2'9 Hz), 6'64 (1H, d, J = 2'9 Hz), 6'65-6'7 (2H, m), 6'71 (1H, d, J = 7'7 Hz), 6'8-6'85 (2H, m), 6'93 (1H, t, J = 7'7 Hz), 7'25-7'3 (1H, m).

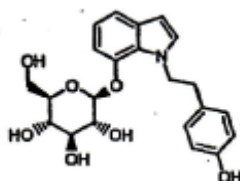
Ejemplo 6

25

[0092] 7-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-indol

[0093]

[Quím. 8]



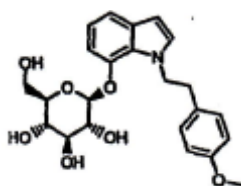
[0094] A una solución de 1-[2-(4-hidroxifenil)etil]-7-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-indol (50 mg) en metanol (1 ml) se añadieron agua (0'1 ml) e hidróxido de litio monohidrato (11 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 8/1-5/1) para dar el compuesto del título (20 mg). RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2'9-3'1 (2H, m), 3'4-3'55 (3H, m), 3'55-3'65 (1H, m), 3'71 (1H, dd, J = 12'1 Hz, 5'3 Hz), 3'91 (1H, dd, J = 12'1 Hz, 2'0 Hz), 4'35-4'5 (1H, m), 4'75-4'9 (1H, m), 5'18 (1H, d, J = 7'8 Hz), 6'26 (1H, d, J = 3'2 Hz), 6'6-6'7 (2H, m), 6'83 (1H, d, J = 3'2 Hz), 6'85-6'95 (4H, m), 7'15-7'2 (1H, m).

Ejemplo 7

[0095] 7-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1*H*-indol

[0096]

[Quím. 9]



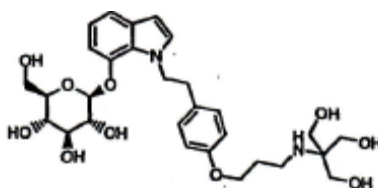
[0097] Se agitó a temperatura ambiente, durante la noche, una mezcla de 1-[2-(4-hidroxifenil)etil]-7-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-indol (50 mg), carbonato de cesio (43 mg) y yoduro de metilo (0'008 ml) en acetona (2 ml). La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice aminopropilada (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-7-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-indol (51 mg). Esta materia fue disuelta en metanol (1 ml). A la solución se añadieron agua (0'1 ml) e hidróxido de litio monohidrato (13 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 8/1) para dar el compuesto del título (19 mg). RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2'95-3'15 (2H, m), 3'35-3'55 (3H, m), 3'55-3'65 (1H, m), 3'65-3'8 (4H, m), 3'91 (1H, dd, J = 11'9 Hz, 2'3 Hz), 4'35-4'5 (1H, m), 4'75-4'9 (1H, m), 5'19 (1H, d, J = 8'1 Hz), 6'25 (1H, d, J = 3'0 Hz), 6'7-6'85 (3H, m), 6'85-7'05 (4H, m), 7'1-7'2 (1H, m).

Ejemplo 8

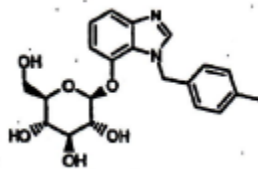
[0098] 7-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-[2-(4-{3-[2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)etilamino]propoxi}fenil)etil]-1*H*-indol

[0099]

[Quím. 10]



[0100] Se agitó a temperatura ambiente, durante la noche, una mezcla de 1-[2-(9-hidroxifenil)etil]-7-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-indol (0'2 g), carbonato de cesio (0'17 g) y 1-bromo-3-cloropropano (0'05 ml) en acetona (4 ml). La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar 1-[2-[4-(3-cloropropoxi)fenil]etil]-7-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-indol (0'21 g). Esta materia fue disuelta en acetonitrilo (6 ml). A la solución se añadió yoduro sódico (46 mg), y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron tris(hidroximetil)aminometano (0'31 g) y etanol (4 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 días. La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice aminopropilada (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 30/1-5/1) para dar 1-[2-(4-{3-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etilamino]propoxi}fenil)etil]-7-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1*H*-indol (0'13 g). Esta materia fue disuelta en metanol (3 ml). A la solución se añadieron agua (0'3 ml) e hidróxido de litio monohidrato (24 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida, y el residuo fue purificado por el método de extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada; eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (71 mg). RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 1'85-2'0 (2H, m), 2'81 (2H, t, J = 7'0 Hz), 2'95-3'15 (2H, m), 3'35-3'65 (10H, m), 3'71 (1H, dd, J = 11'9 Hz, 5'3 Hz), 3'9 (1H, dd, J = 11'9 Hz, 2'3 Hz), 4'02 (2H, t, J = 6'2 Hz), 4'4-4'5 (1H, m), 4'75-4'9 (1H, m), 5'18 (1H, d, J = 7'8 Hz), 6'25 (1H, d, J = 3'2 Hz), 6'75-6'85 (3H, m), 6'85-6'95 (2H, m), 6'95-7'05 (2H, m), 7'1-7'2 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 8**[0101]** 7-(β-D-Glucopiranosilo)-1-(4-metilbencil)-1*H*-bencimidazol**[0102]****[Quím. 11]**

5

[0103] A una mezcla de 2-amino-3-nitrofenol (0'5 g), bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloíl-α-D-glucopiranosilo (1'88 g) y cloruro de benciltri-(*n*-butil)amonio (1'01 g) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido sódico de 5 mol/l (3'24 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción fue vertida en ácido clorhídrico de 0'5 mol/l, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. Se lavó el extracto con ácido clorhídrico de 0'5 mol/l, agua y salmuera, y se desecó sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 2-amino-3-nitrofenil-2,3,4,6-tetra-O-pivaloíl-β-D-glucopiranosido (0'99 g). Esta materia fue disuelta en tetrahidrofurano (15 ml). A la solución se añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (500 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno, durante la noche. Se eliminó por filtración la materia insoluble, y el filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 3/1-1'5/1), para dar 2,3-diaminofenil-2,3,4,6-tetra-O-pivaloíl-β-D-glucopiranosido (0'53 g). Al 2,3-diaminofenil-2,3,4,6-tetra-O-pivaloíl-β-D-glucopiranosido obtenido (0'2 g) se añadieron ortoformiato de trietilo (0'24 g) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato, y se agitó la mezcla a 130°C durante 3 minutos. La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1-1/2), para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloíl-β-D-glucopiranosilo)-1*H*-bencimidazol (0'16 g). A esta materia se añadieron carbonato de cesio (0'13 g), cloruro de 4-metilbencilo (40 mg), una cantidad catalítica de yoduro sódico y *N,N*-dimetilformamida (4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales fueron lavados con agua y secados a presión reducida, para dar una mezcla (0'16 g) de 1-(4-metilbencil)-7-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloíl-β-D-glucopiranosilo)-1*H*-bencimidazol y 1-(4-metilbencil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloíl-β-D-glucopiranosilo)-1*H*-bencimidazol. Esta materia fue disuelta en metanol (2 ml). A la solución se añadieron agua (0'2 ml) e hidróxido de litio monohidrato (43 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de la purificación de la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 5/1), los cristales obtenidos por concentración de las fracciones fueron tratados con metanol. El isómero precipitado fue eliminado por filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto del título (12 mg). RMN-¹H (CD₃OD) δ ppm: 2'29 (3H, s), 3'3-3'55 (4H, m), 3'68 (1H, dd, J = 12'4 Hz, 6'2 Hz), 3'88 (1H, dd, J = 12'4 Hz, 2'2 Hz), 5'08 (1H, d, J = 7'5 Hz), 5'61 (1H, d, J = 15'3 Hz), 5'86 (1H, d, J = 15'3 Hz), 7'05-7'2 (6H, m), 7'33 (1H, d, J = 8'0 Hz), 8'09 (1H, s).

10

15

20

25

30

Ejemplo de Ensayo 135 *Ensayo para los efectos inhibitorios en la actividad de SGLT humano*

1) Clonación y construcción del vector expresando SGLT1 humano

[0104] Se preparó la genoteca de ADNc para amplificación por PCR mediante transcripción inversa a partir de ARN total obtenido de intestino delgado humano (OriGene), utilizando oligo dT como cebador. Utilizando esta genoteca de ADNc como molde, el fragmento de ADN que codifica 1 a 2.005 pb de SGLT1 humano (Nº de Entrada: M24847), el cual fue reportado por Hediger y col., fue amplificado por el método de PCR e invertido en el sitio de multiclonación de pcDNA3.1 (-) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada fue perfectamente emparejada con la secuencia anteriormente reportada.

40

2) Clonación y construcción del vector expresando SGLT2 humano

[0105] Se preparó la genoteca de ADNc para amplificación por PCR mediante transcripción inversa a partir de ARN total obtenido de riñón humano (OriGene), utilizando oligo dT como cebador. Utilizando esta genoteca de ADNc como molde, el fragmento de ADN que codifica 2 a 2.039 pb de SGLT2 humano (Nº de Entrada: M95549, M95299), el cual fue reportado por R. G. Wells y col., fue amplificado por el método de PCR e invertido en el sitio de multiclonación de pcDNA3.1 (-) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada fue perfectamente emparejada con la secuencia anteriormente reportada.

45

50 3) Preparación de las células expresando SGLT1 o SGLT2 humano

[0106] El vector que expresa SGLT1 o SGLT2 humano fue transfectado en células COS-7 mediante el método de lipofección (Lipofectamine 2000, Invitrogen). En primer lugar, las células COS-7 fueron plaqueadas a 5×10^4 células/100 μ l/pocillo, en una placa de 96 pocillos, e incubadas a 37°C durante 2 horas. Además, por 50 μ l de medio, 0,3 μ g de vector de expresión SGLT1 o SGLT2 humano fueron mezclados con 0,5 μ l de Lipofectamine 2000, y se preparó la solución de complejo. Se añadieron cincuenta μ l/pocillo de esta solución de complejo a células COS-7, anteriormente descritas, y la placa se mezcló suavemente y fue utilizada para solución de captación después de 2 días de cultivo.

4) Medición de la actividad inhibitoria frente a la captación de metil- α -D-glucopiranosido (α -MG)

[0107] Al tampón de captación (pH 7,4; conteniendo cloruro sódico 140mM, cloruro potásico 2mM, cloruro cálcico 1mM, cloruro magnésico 1mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico 10mM y tris(hidroximetil)aminometano 5mM) se añadió una mezcla de α -MG no marcado (Sigma) y marcado con 14 C (Amersham Pharmacia Biotech), a la concentración final de 1mM. Se disolvió un compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido, y luego diluido adecuadamente con agua destilada. La solución de compuesto de ensayo se añadió al tampón de captación conteniendo α -MG 1mM, y se le denominó como tampón de medición. Para el grupo de control, se preparó el tampón de medición sin ningún compuesto de ensayo. Para medir la captación basal, se preparó un tampón de medición de la captación basal, el cual contenía cloruro de colina 140mM en lugar de cloruro sódico. Después de eliminar el medio de cultivo de células expresando SGLT1 o SGLT2 humano, se añadió 180 μ l del tampón de pretratamiento (el tampón de la captación basal sin α -MG) a cada pocillo, y se incubó a 37°C durante 10 minutos. Después de repetir el mismo tratamiento, se eliminó el tampón de pretratamiento, y después se añadió 75 μ l/pocillo de tampón de medición o de tampón de la captación basal, y se incubaron las células a 37°C. Después de 1 hora de incubación, se eliminó el tampón de medición y se lavaron dos veces las células con 180 μ l/pocillo de tampón de lavado (el tampón de la captación basal conteniendo α -MG 10mM no marcado). Las células fueron solubilizadas mediante 75 μ l/pocillo de hidróxido sódico de 0,2 mol/l, y luego los lisados celulares fueron transferidos a PicoPlates (Packard). A los pocillos se añadió 150 μ l de Microscint-40 (Packard) y mezcló. Se midió la radiactividad por medio del contador de microcentelleo TopCount (Packard). Se estableció un 100% para la diferencia entre la captación en el grupo de control y la captación basal, y se calculó la captación de metil- α -D-glucopiranosido a cada concentración de fármaco. La concentración de fármaco, a la que se inhibió el 50% de captación de metil- α -D-glucopiranosido (valor IC_{50}), fue calculada utilizando una gráfica logit. En la Tabla 3 se muestran los resultados.

[0108] [Tabla 3]

Tabla 3

Compuesto de ensayo	IC_{50} de SGLT1 humano (nmol)	Compuesto de ensayo	IC_{50} de SGLT2 humano (nmol)
Ejemplo 1	235	Ejemplo 4	66
Ejemplo 6	52	Ejemplo 6	16

[0109] Como se muestra en la Tabla 3, los compuestos 1-sustituido-7-(β -D-glicopiranosiloxi)indol (I) de la presente invención tienen una actividad inhibitoria sumamente potente contra un SGLT1 humano y/o SGLT2 humano.

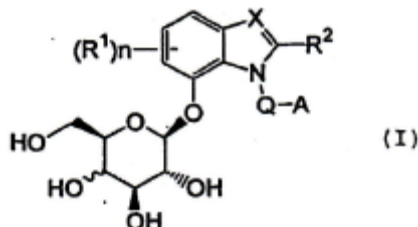
Aplicabilidad Industrial

[0110] El compuesto 1-sustituido-7-(β -D-glicopiranosiloxi)indol (I) de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, o un hidrato o solvato del mismo, tiene una actividad inhibitoria de SGLT contra SGLT humano, y por lo tanto, puede suprimir la subida postprandial de glucosa en sangre y/o normalizar la glucosa en sangre inhibiendo la absorción de carbohidratos tales como glucosa en el intestino delgado, o inhibiendo la reabsorción de glucosa en el riñón. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar agentes para la prevención o tratamiento de, por ejemplo, la diabetes, la hiperglucemia postprandial, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas o la obesidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 1-sustituido-7-(β-D-glicopiranosilo)indol representado por la fórmula general (I) siguiente, o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, o un hidrato o solvato del mismo:

[Quím. 1]



5

en donde R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo amino, un grupo (di)alquilamino, un grupo carboxilo o un grupo ciano;

n representa un número entero de 0 a 3;

10 R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo cicloalquiloxi, un grupo amino, un grupo (di)alquilamino, un grupo carboxilo o un grupo ciano;

X representa un átomo de carbono que está unido a un átomo de hidrógeno;

15 Q representa un grupo alquileo o un grupo alquenileno, cada uno de los cuales puede tener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena; y

A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo ciano; un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfinilo y un grupo alquilsulfonilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α; otro grupo (hetero)arilo y un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α y, opcionalmente, unirse a un grupo (hetero)arilo vía un grupo alquileo, -O-, -NH- o -S-; un grupo -U-V-W-N(R^A)-Y-Z, y un grupo -U-V-COO-Y-R^B:

20

en los que U significa un enlace sencillo, -O- o -S-;

V significa un enlace sencillo, o un grupo alquileo o un grupo alquenileno, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo;

25

W significa un enlace sencillo, -CO-, -SO₂- o -C(=NH)-;

R^A significa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo, un grupo (hetero)arilo o un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α;

Y significa un enlace sencillo o un grupo alquileo que puede tener un grupo oxo;

30

Z significa un átomo de hidrógeno; un grupo formilo; o un grupo alquilo, un grupo (hetero)arilo o un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α; un grupo acilo que puede tener un sustituyente α o sustituyentes α; un grupo alcoxilo o un grupo arilalcoxicarbonilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α; -CON(R^K)(R^L), -CSN(R^K)(R^L), -SO₂N(R^K)(R^L) o -C(=NR^K)N(R^L)(R^M); uno a tres residuos de aminoácidos en donde el grupo carboxilo terminal es un grupo alcoxicarbonilo teniendo opcionalmente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; una amida con una amina alicíclica o una alquilamina, cada una de las cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; o un grupo carboxamida; o un residuo ácido carboxílico alifático, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo teniendo una amina alicíclica, cada uno de los cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino, en los que R^K, R^L y R^M significan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo nitró, un grupo ciano, un grupo sulfamilo, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo arilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo alquilo teniendo opcionalmente un sustituyente α o sustituyentes α;

40

R^A y una parte de un grupo formando Z, cada uno de los cuales está unido a un átomo de nitrógeno, pueden unirse juntos para formar una amina alicíclica teniendo opcionalmente un sustituyente α o sustituyentes α ;

R^B significa un átomo de hidrógeno; un grupo alcoxilalquilo teniendo un grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo; un grupo alquilo, un grupo (hetero)arilo o un grupo (hetero)cicloalquilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente α o sustituyentes α ; uno a tres residuos de aminoácidos en donde el grupo carboxilo terminal puede ser un grupo alcoxycarbonilo teniendo opcionalmente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; una amida con una amina alicíclica o una alquilamina, cada uno de las cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino; o un grupo carbamoilo; o un residuo ácido carboxílico alifático, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo teniendo una amina alicíclica, cada uno de los cuales puede tener un grupo alquilo, un grupo (hetero)cicloalquilo, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo acilo, cada uno de los cuales puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino o un grupo (di)alquilamino;

el sustituyente α significa un grupo seleccionado del grupo que se compone de un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxilalquilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo (di)alquilamino, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxialcoxycarbonilo, un grupo (hetero)arilo y un grupo (hetero)cicloalquilo;

el término “alquilo” significa alquilo inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 1 a 6 átomos de carbono;

el término “cicloalquilo” significa cicloalquilo de 3 a 7 miembros;

el término “alquenilo” significa alquenilo inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 2 a 6 átomos de carbono;

el término “alquinilo” significa alquinilo inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 2 a 6 átomos de carbono;

el término “alcoxi” significa alcoxi inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 1 a 6 átomos de carbono;

el término “alquileo” significa alquileo inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 1 a 6 átomos de carbono;

el término “alquenileno” significa alquenileno inferior, opcionalmente ramificado, teniendo 2 a 6 átomos de carbono;

el término “arilo” significa fenilo o naftilo;

el término “heteroarilo” significa heteroarilo monocíclico o cíclico fusionado, teniendo 1 o más heteroátomos seleccionados del grupo que se compone de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

el término “heterocicloalquilo” significa heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, teniendo 1 o más heteroátomos seleccionados del grupo que se compone de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre;

el término “acilo” significa carboxiacilo alifático, opcionalmente ramificado, teniendo 2 a 7 átomos de carbono, (hetero)cicloalquilcarboxiacilo o (hetero)arilcarboxiacilo;

y con la condición de que cuando U sea -O- o -S-, V y W no sean un enlace sencillo a la vez.

2. Un compuesto 1-sustituido-7-(β -D-glicopiranosiloxi)indol como se reclama en la reivindicación 1, en donde Q representa un grupo alquileo, o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, o un hidrato o solvato del mismo.

3. Un compuesto 1-sustituido-7-(β -D-glicopiranosiloxi)indol como se reclama en la reivindicación 1 ó 2, en donde A representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que se compone de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi.

4. Un compuesto 1-sustituido-7-(β -D-glicopiranosiloxi)indol como se reclama en la reivindicación 1, seleccionado del grupo que se compone de 7-(β -D-glucopiranosiloxi)-1-(4-metilbencil)-1*H*-indol, 7-(β -D-glucopiranosiloxi)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol, 7-(β -D-glucopiranosiloxi)-1-[4-(3-hidroxiopropoxi)bencil]-1*H*-indol, 7-(β -D-glucopiranosiloxi)-1-fenetil-1*H*-indol, 7-(β -D-glucopiranosiloxi)-1-bencil-1*H*-indol, 7-(β -D-glucopiranosiloxi)-1-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1*H*-indol, 7-(β -D-glucopiranosiloxi)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1*H*-indol, y 7-(β -D-glucopiranosiloxi)-1-[2-(4-(3-[2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)etilamino]propoxi)fenil)etil]-1*H*-indol, o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, o un hidrato o solvato del mismo.

5. Un inhibidor de SGLT que consta de un compuesto 1-sustituido-7-(β -D-glicopiranosiloxi)indol como se reclama en alguna de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, o un hidrato o solvato del mismo.

6. Una composición farmacéutica que consta de un compuesto 1-sustituido-7-(β -D-glicopiranosiloxi)indol como se reclama en alguna de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, o un hidrato o solvato del mismo.

7. Una composición farmacéutica como se reclama en la reivindicación 6, la cual es un inhibidor de la absorción de

glucosa o galactosa.

8. Una composición farmacéutica como se reclama en la reivindicación 7, la cual es un inhibidor de la reabsorción de glucosa.
- 5 9. Una composición farmacéutica como se reclama en la reivindicación 6, la cual es un inhibidor de la hiperglucemia postprandial o un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que se compone de diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, galactosemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, aterosclerosis, hipertensión, síndrome metabólico, fallo cardíaco congestivo, edema, hiperuricemia y gota.
- 10 10. Una composición farmacéutica como se reclama en la reivindicación 9, la cual es utilizada para la inhibición de la tolerancia alterada a la glucosa progresando a diabetes.
- 15 11. Una combinación de una composición farmacéutica, como se reclama en alguna de las reivindicaciones 6 a 10, y al menos un fármaco seleccionado del grupo que se compone de un intensificador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de las amilasas, un inhibidor de la α -glucosidasa, una biguanida, un intensificador de la secreción de insulina, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de los receptores de glucagón, un estimulante del receptor quinasa
 20 de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un inhibidor de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, péptido 1 similar al glucagón, un análogo del péptido 1 similar al glucagón, un agonista del péptido 1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de los receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales de sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa de los lípidos, un inhibidor de la dipeptidasa ácida asociada a la α
 25 N-acetilación, factor de crecimiento I semejante a la insulina, factor de crecimiento plaquetario, un factor de crecimiento plaquetario análogo, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un antidiarreico, un catártico, un inhibidor de la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista de los adrenorreceptores β_3 , un inhibidor de la acil coenzima A:colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista de los receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un inhibidor de la escualeno epoxidasa, un intensificador de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima transformadora de la angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima transformadora de la endotelina, un antagonista de los receptores de endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente antihipertensivo vasodilatador, un agente bloqueador del simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista de los adrenorreceptores α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico, y un alcalinizante urinario.
- 30
 35