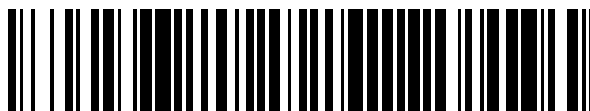


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 007**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/10** (2006.01)

**A61K 31/70** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2012 PCT/IB2012/051799**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO2012140597**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2012 E 12719083 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2697217**

54 Título: **Derivados de glucósido y usos de los mismos para el tratamiento de diabetes**

30 Prioridad:

**14.04.2011 US 201161475476 P**

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

**30.06.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BEBERNITZ, GREGORY RAYMOND**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 621 007 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de glucósido y usos de los mismos para el tratamiento de diabetes

Antecedentes de la invención

5 La diabetes mellitus es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia (alta glucosa en sangre) y por otros síntomas, de manera distinta de una sola enfermedad o trastorno. Las anomalías en el nivel de glucosa pueden dar como resultado serias complicaciones a largo plazo, que incluyen enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica, daño retinal, daño de nervios (de varios tipos), daño microvascular, y obesidad.

10 La diabetes de tipo 1, también conocida como diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI), se caracteriza por una pérdida de las células- $\beta$  productoras de insulina de los islotes de Langerhans del páncreas conduciendo a una deficiencia de insulina. La diabetes de tipo 2, anteriormente conocida como diabetes de aparición en adultos, diabetes de aparición en la madurez, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID), se debe a una combinación de una producción de glucosa hepática aumentada, secreción de insulina defectuosa, y resistencia a la insulina o sensibilidad a la insulina reducida (reactividad defectuosa de los tejidos a la insulina).

15 La hiperglucemia crónica también puede conducir a la aparición o progresión de la toxicidad de glucosa, caracterizado por una secreción de insulina disminuida a partir de las células- $\beta$ , sensibilidad a la insulina; como un resultado, la diabetes mellitus se autoagrava [Diabetes Care, 1990, 13, 610].

20 La elevación crónica del nivel de glucosa en sangre también conduce a daño de los vasos sanguíneos. En la diabetes, los problemas resultantes se agrupan en "enfermedad microvascular" (debido al daño de los vasos sanguíneos pequeños), y "enfermedad macrovascular" (debido al daño de las arterias). Los ejemplos de enfermedad microvascular incluyen retinopatía diabética, neuropatía y nefropatía, mientras que los ejemplos de enfermedad macrovascular incluyen enfermedad de arterias coronarias, embolia, enfermedad vascular periférica, y mionecrosis diabética.

25 La retinopatía diabética, caracterizada por el crecimiento de vasos sanguíneos debilitados en la retina, así como por edema macular (hinchamiento de la mácula), puede conducir a una grave pérdida de la visión o ceguera. El daño retinal (a partir de la microangiopatía) la convierte en la causa más común de ceguera entre los adultos no ancianos en los EEUU. La neuropatía se caracteriza por una función comprometida de los nervios en las extremidades inferiores. Cuando se combina con los vasos sanguíneos dañados, la neuropatía diabética puede conducir al pie diabético. Otras formas de neuropatía diabética pueden presentarse como mononeuritis o neuropatía autónoma. La nefropatía diabética se caracteriza por daño al riñón, que puede conducir a insuficiencia renal crónica, requiriendo eventualmente diálisis. La diabetes mellitus es la causa más común de insuficiencia renal en adultos en todo el mundo. Una dieta altamente glucémica (es decir, una dieta que consiste en alimentos que dan un alto nivel de azúcar en sangre postprandial) se conoce como uno de los factores causantes que contribuyen al desarrollo de obesidad.

30 La diabetes de tipo 2 se caracteriza por una resistencia a la insulina y/o por una secreción de insulina inadecuada en respuesta a un nivel elevado de glucosa. Las terapias para la diabetes de tipo 2 se dirigen hacia el aumento de la sensibilidad a la insulina (tales como TZDs), la utilización de la glucosa hepática (tales como las biguanidas), modificación directa de los niveles de insulina (tales como insulina, análogos de insulina, y secretagogos de insulina), aumento de la acción de la hormona incretina (tales como exenatida y sitagliptina), o inhibición de la absorción de glucosa de la dieta (tales como inhibidores de alfa-glucosidasa) [Nature 2001, 414, 821-827].

40 La glucosa es incapaz de difundir a través de la membrana celular, y requiere de proteínas de transporte. El transporte de glucosa al interior de las células epiteliales está mediado por un sistema de cotransporte activo secundario, el cotransportador de sodio-D-glucosa (SGLT), impulsado por un gradiente de sodio generado por la  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$ . La glucosa acumulada en la célula epitelial se transporta además hacia la sangre a través de la membrana mediante la difusión facilitada a través de los transportadores GLUT [Kidney International 2007, 72, S27-S35].

50 El SGLT pertenece a la familia de cotransportadores de sodio/glucosa SLC5. Se han identificado dos isoformas de SGLT diferentes, SGLT1 y SGLT2, que median la reabsorción de glucosa tubular renal en los seres humanos [Curr. Opin. in Investigational Drugs (2007): 8(4), 285-292 y las referencias citadas en la presente]. Ambas se caracterizan por su diferente afinidad de sustrato. Aunque ambas muestran el 59% de homología en su secuencia de aminoácidos, son funcionalmente diferentes. El SGLT1 transporta la glucosa así como la galactosa, y se expresa tanto en el riñón como en el intestino, mientras que el SGLT2 se encuentra exclusivamente en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal renal. Como una consecuencia, la glucosa filtrada en los glomérulos se reabsorbe en las células epiteliales tubulares proximales renales por el SGLT2, un sistema de baja afinidad/alta capacidad, que reside sobre la superficie del revestimiento celular epitelial de los segmentos tubulares S1 y S2. El SGLT1 recupera

5 cantidades mucho más pequeñas de glucosa, como un sistema de alta afinidad/baja capacidad, en el segmento más distal del túbulo proximal. En seres humanos sanos, se reabsorbe más del 99% de la glucosa del plasma que se filtra en los glomérulos del riñón, dando como resultado que se excrete menos del 1% de la glucosa filtrada total en la orina. Se estima que el 90% de la absorción de glucosa renal total se facilita por el SGLT2; el 10% restante probablemente está mediado por el SGLT1 [J. Parenter. *Enteral Nutr.* 2004, 28, 364-371].

10 El SGLT2 se clonó como un cotransportador de sodio-glucosa candidato, y según consta su distribución en el tejido, especificidad de sustrato, y afinidades, son muy similares a las del cotransportador de sodio-glucosa de baja afinidad del túbulo proximal renal. Un fármaco con un modo de acción de inhibición del SGLT2 será un planteamiento novedoso y complementario para las clases existentes de medicamentos para la diabetes y sus enfermedades asociadas, para satisfacer las necesidades del paciente de control de la glucosa en sangre, mientras que se conserva la secreción de insulina. Además, los inhibidores de SGLT2 que conducen a la pérdida del exceso de glucosa (y de ese modo el exceso de calorías), pueden tener un potencial adicional para el tratamiento de la obesidad.

15 Efectivamente se han descubierto inhibidores de SGLT2 de molécula pequeña, y en la bibliografía se ha notificado el potencial terapéutico anti-diabético de estas moléculas [T-1095 (*Diabetes*, 1999, 48, 1794-1800, Dapagliflozin (*Diabetes*, 2008, 57, 1723-1729))].

Se han notificado diferentes glucósidos de O-arilo y O-heteroarilo como inhibidores de SGLT-2 en las publicaciones de patente tales como: WO 01/74834, WO 03/020737, US 04/0018998, WO 01/68660, WO 01/16147, WO 04/099230, WO 05/011592, US 06/0293252 and WO 05/021566.

20 También se han notificado diferentes compuestos aromáticos y heteroaromáticos sustituidos con glucopiranosilo como inhibidores de SGLT-2 en las publicaciones de patente tales como: WO 01/27128, WO 04/080990, US 06/0025349, WO 05/085265, WO 05/085237, WO 06/054629 and WO 06/011502.

25 El SGLT1 se encuentra predominantemente en el intestino, y desempeña un papel principal en la absorción de D-glucosa y D-galactosa. Por consiguiente, los inhibidores de SGLT1 tienen el potencial para actuar tanto en el riñón así como en el intestino para reducir el consumo de calorías y la hiperglucemia.

El documento US 2003/0114390 da a conocer inhibidores de SGLT2 de glucósido de C-arilo para tratar la diabetes.

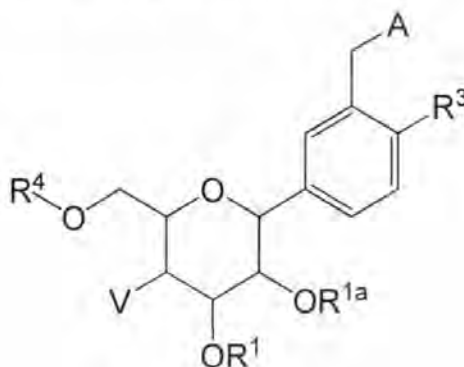
El documento WO 04/018491 da a conocer derivados de pirazol que son inhibidores de SGLT1.

30 Se han publicado compuestos aromáticos o heteroaromáticos sustituidos con glucopiranosilo en los que, en general, la resto de azúcar ha sido modificada en las posiciones C4, C5, o C6 de la piranosa (documentos US 06/0009400, US 06/0019948, US 06/0035841, US 06/0074031, US 08/0027014 and WO 08/016132).

35 Pueden emplearse estrategias o metodologías de profármacos para mejorar notoriamente las propiedades de un fármaco, o para superar una deficiencia inherente en las propiedades farmacéuticas o farmacocinéticas de un fármaco. Los profármacos son nuevas entidades químicas que, después de su administración al paciente, regeneran la molécula progenitora dentro del cuerpo. Los profármacos pueden proporcionar opciones de modular las condiciones para la regeneración de un fármaco progenitor, y para modular las propiedades físicas, farmacéuticas, o farmacocinéticas del fármaco progenitor. Sin embargo, con frecuencia es difícil la identificación de los profármacos con las propiedades deseadas.

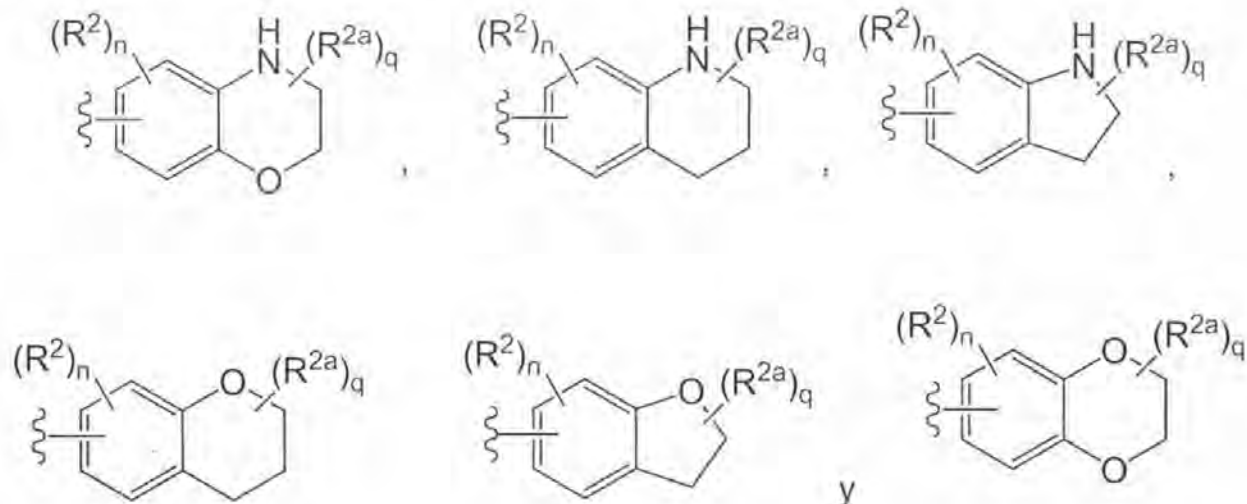
Sumario de la invención

Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A se selecciona del grupo que consiste en



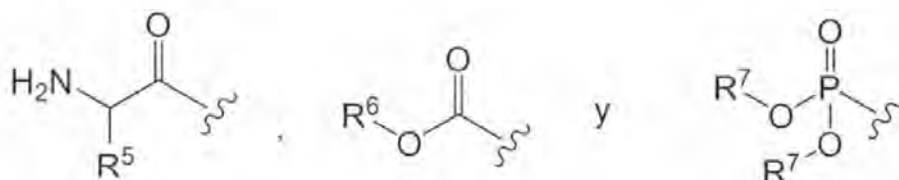
V es hidrógeno, halo u  $-OR^{1b}$ ;

- 5  $R^1$ ,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)-arilo C<sub>6-10</sub>, y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>;

$R^2$  y  $R^{2a}$ , para cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

$R^3$  es halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, o halo-alcoxilo C<sub>1-3</sub>;

- 10  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en:



$R^5$  es una cadena lateral de aminoácido;

- 15  $R^6$  es un alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3 a 10 miembros, (heterociclilo de 3 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

$R^7$ , para cada aparición, es independientemente hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3 a 10 miembros, (heterociclilo de 3 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

- 20 q es 0, 1 ó 2.

Los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades y trastornos mediados por el cotransportador de sodio-D-glucosa (SGLT), por ejemplo, hiperglucemia, diabetes, y similares.

- 25 Los compuestos de la invención son los profármacos que, cuando se metabolizan *in vivo*, poseen efectos de inhibición del cotransportador de sodio-D-glucosa (SGLT), que son benéficos para la profilaxis, el manejo, el tratamiento, el control de la progresión, o el tratamiento adjunto de enfermedades y/o trastornos médicos en los que

sería beneficiosa la inhibición del SGLT, tales como diabetes (incluyendo de tipo I y de tipo II), hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, y otro síndrome metabólico, y/o complicaciones relacionadas con la diabetes, incluyendo retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad isquémica del corazón, arterioesclerosis, disfunción de células- $\beta$ , y como agentes terapéuticos y/o profilácticos para la obesidad.

## 5 Descripción detallada de la invención

### Definiciones

A menos que se especifique de otra manera, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a los compuestos de fórmula (I) (incluyendo los ejemplos), y a las sales (preferiblemente las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo los diastereoisómeros y enantiómeros), a los tautómeros, y a los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) (por ejemplo, las sustituciones con deuterio), así como a los restos formados inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

El número requerido de átomos de carbono para los grupos, tales como alquilo, alcoxilo, arilo, etc., está representado como C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-4</sub>, etc., en las definiciones que se encuentran a continuación. Por ejemplo, un alcoxilo C<sub>1-6</sub> tiene de uno a seis átomos de carbono, y un heteroarilo C<sub>1-10</sub> tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado completamente saturado ramificado o no ramificado. Preferiblemente, el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, o n-decilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo" se refiere a un alquilo, tal como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halo, tal como se definen en la presente. El halo-alquilo puede ser mono-halo-alquilo, di-halo-alquilo o poli-halo-alquilo, incluyendo perhalo-alquilo. Un mono-halo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos di-halo-alquilo y poli-halo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Típicamente, el poli-halo-alquilo contiene hasta 12 ó 10 u 8 ó 6 ó 4 ó 3 ó 2 grupos halo. Los ejemplos no limitativos de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo.

"Alquileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, y que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical. Los ejemplos de los grupos alquilenos incluyen metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. El alquileno se une al resto de la molécula a través de un enlace individual y al grupo radical a través de un enlace individual. Los puntos de unión del alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un átomo de carbono, o de cualesquiera dos átomos de carbono dentro de la cadena. "Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a un alquil-O-, en el que el alquilo se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxilo, ciclohexiloxilo y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxilo tienen aproximadamente 1-6, más preferiblemente aproximadamente 1-4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, el término "halo-alcoxilo" se refiere a un alcoxilo, tal como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halo, tal como se definen en la presente. El halo-alcoxilo puede ser mono-halo-alcoxilo, dihalo-alcoxilo o poli-halo-alcoxilo, incluyendo perhalo-alcoxilo. Un mono-halo-alcoxilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alcoxilo. Los grupos dihalo-alcoxilo y poli-halo-alcoxilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alcoxilo. Típicamente, el poli-halo-alcoxilo contiene hasta 12 ó 10 u 8 ó 6 ó 4 ó 3 ó 2 grupos halo. Los ejemplos no limitativos de halo-alquilo incluyen fluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, cloro-metoxilo, dicloro-metoxilo, tricloro-metoxilo, pentafluoro-etoxilo, heptafluoro-propoxilo, difluoro-cloro-metoxilo, dicloro-fluoro-metoxilo, difluoro-etoxilo, difluoro-propoxilo, dicloro-etoxilo y dicloro-propoxilo. Un perhalo-alcoxilo se refiere a un alcoxilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo.

El término "arilo" se refiere a los grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-10 átomos de carbono en la porción del anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "arilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo de arilo está condensado con uno o más carbociclos no aromáticos, siempre que al menos un anillo en el sistema de anillo sea aromático. Los ejemplos no limitativos incluyen 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo y 1,2,3,4-tetrahidro-naft-2-ilo.

5 El término "aril-alquilo" se refiere a un grupo arilo que está enlazado a otro resto mediante un grupo alqueno, que puede estar ramificado o no ramificado. Los ejemplos de los grupos aril-alquilo incluyen bencilo, 2-fenil-etilo, 2-(naft-2-il)-butan-1-ilo, y similares.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros, o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, en el que los átomos de N y S también pueden oxidarse opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede unirse a un heteroátomo o a un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos condensados o en puente, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen dihidro-furanilo, [1,3]-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidinilo, dihidro-piranilo, oxatolanilo, ditiolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidro-furanilo, pirrolidinilo, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, morfolinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo y diazepinilo.

20 Tal como se utiliza en la presente, el término "carbociclilo" se refiere a los grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados (pero no aromáticos) de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente de 3-9 o de 3-7 átomos de carbono. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o ciclohexenilo. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, o biciclo-[2.2.2]-octilo.

Los grupos hidrocarbonados tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo. Un "cicloalquilo" es un carbociclilo que está completamente saturado.

25 Tal como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico o policíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S, y al menos un átomo de carbono, preferiblemente de 1-10, más preferiblemente de 1-6 átomos de carbono, en el sistema del anillo. Preferiblemente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 o de 5-7 miembros. Los ejemplos de los grupos heteroarilo monocíclico incluyen pirídilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. Los ejemplos de los grupos heteroarilo bicíclico incluyen indolilo, benzo-furanilo, isoquinolinilo, indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizínilo, benzamidazolilo, y quinolinilo.

35 El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más carbociclos no aromáticos o heterociclilo, siempre que al menos un anillo en el sistema de anillo sea aromático y al menos un anillo contenga un heteroátomo, por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-7-ilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilo.

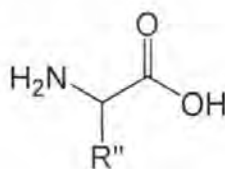
Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o poli-cíclico, preferiblemente mono-, bi-, o tri-cíclico, más preferiblemente mono- o bi-cíclico.

40 El término "heteroaril-alquilo" se refiere a un grupo heteroarilo, que está unido a otro resto mediante un grupo alqueno, que puede estar ramificado o no ramificado. Los ejemplos de los grupos heteroaril-alquilo incluyen 2-(piridin-3-il)-etilo, 3-(quinolin-7-il)-butan-1-ilo, y similares.

"Heteroarilo" y "heterociclilo" también pretenden incluir S o N oxidados, tales como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de nitrógeno de anillo terciario.

45 A menos que se indique explícitamente de otra manera, cuando las combinaciones de grupos se denominan en la presente como un resto, por ejemplo, aril-alquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo mediante el cual el resto se une al resto de la molécula.

Los aminoácidos tienen la siguiente fórmula estructural:



en la que R" es una cadena lateral de aminoácido. El término "cadena lateral de aminoácido" se refiere a una cadena lateral de un aminoácido que se produce de manera natural, así como de aminoácidos no habituales. Los aminoácidos que se producen de manera natural incluyen glicina (la cadena lateral es hidrógeno), alanina, cisteína, asparagina, glutamina, ácido glutámico, arginina, ácido aspártico, histidina, lisina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, y valina. Los aminoácidos no habituales incluyen 3,5-dibromo-tirosina, 3,5-di-yodo-tirosina, gem-dimetil-glicina, hidroxilisina, ácido  $\alpha$ -amino-butírico, hidroxil-prolina, lantionina, tiroxina, ornitina, y citrulina. Una cadena lateral de aminoácido preferida es la cadena lateral de valina.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles unas de otras.

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, y tautoméricas, incluyendo, pero no limitándose a, las formas cis y trans, las formas E y Z, las formas R, S y meso, y las formas ceto y enol. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la invención. Las formas isoméricas pueden estar en una forma isoméricamente pura o enriquecida, así como en mezclas de isómeros (por ejemplo, mezclas racémicas o diastereoméricas).

De manera correspondiente, la invención proporciona:

- mezclas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I);
- un isómero diastereoméricamente enriquecido o diastereoméricamente puro de un compuesto de fórmula (I); o
- un isómero enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de un compuesto de fórmula (I).

Cuando sea apropiado, los isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado, los isómeros pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de los métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

A menos que se indique de otra manera, la presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros de este tipo, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) ópticamente activos, pueden prepararse utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o pueden determinarse empleando técnicas convencionales, tales como HPLC utilizando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De la misma manera, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Tal como se utiliza en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales aceptables farmacéuticamente" se refiere a sales que retienen las propiedades y efectividad biológica de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y los metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

- 5 Las bases orgánicas a partir de las que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicos, y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina, y trometamina.

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto progenitor, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 20 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos o solvatos, incluyendo los disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Estas moléculas de disolvente son las que comúnmente se utilizan en la técnica farmacéutica, que se conoce que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

- 30 Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

- 35 Para mayor claridad, los compuestos de la invención incluyen todos los isótopos de los átomos presentes en la fórmula (I), y cualquiera de los ejemplos o realizaciones que se dan a conocer en la presente. Por ejemplo, H (o hidrógeno) representa cualquier forma isotópica de hidrógeno, incluyendo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}(\text{D})$ , y  $^3\text{H}(\text{T})$ ; C representa cualquier forma isotópica de carbono, incluyendo  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ ; O representa cualquier forma isotópica de oxígeno, incluyendo  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; N representa cualquier forma isotópica de nitrógeno, incluyendo  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ ; P representa cualquier forma isotópica de fósforo, incluyendo  $^{31}\text{P}$  y  $^{32}\text{P}$ ; S representa cualquier forma isotópica de azufre, incluyendo  $^{32}\text{S}$  y  $^{35}\text{S}$ ; F representa cualquier forma isotópica de flúor, incluyendo  $^{19}\text{F}$  y  $^{18}\text{F}$ ; Cl representa cualquier forma isotópica de cloro, incluyendo  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$  y  $^{36}\text{Cl}$ ; y similares. En una realización preferida, los compuestos representados por la fórmula (I) comprenden los isómeros de los átomos en los mismos en su abundancia que se produce de manera natural. Sin embargo, en determinados ejemplos, es recomendable enriquecer uno o más átomos en un isótopo particular que normalmente estaría presente en menor abundancia. Por ejemplo,  $^1\text{H}$  normalmente estaría presente en una abundancia mayor del 99,98%; sin embargo, un compuesto de la invención puede enriquecerse en  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$  en una o más posiciones en las que está presente H. En las realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (I), cuando, por ejemplo, hidrógeno está enriquecido en el isótopo deuterio, puede utilizarse el símbolo "D" para representar el enriquecimiento en deuterio. En una realización, cuando un compuesto de la invención está enriquecido en un isótopo radioactivo, por ejemplo,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , el compuesto puede ser útil en los ensayos de distribución del fármaco y/o sustrato en el tejido. De la misma manera, el enriquecimiento con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isotópicas que inhiban el SGLT.

Los compuestos isotópicamente enriquecidos de fórmula (I) pueden prepararse en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en la presente utilizando un reactivo isotópicamente enriquecido apropiado en lugar del reactivo no enriquecido empleado previamente.

- 55 Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contengan grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocrisales con formadores de cocrisales adecuados. Estos cocrisales pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de cocrisales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda,



calentamiento, cosublimación, cofusión, o contacto en compuestos de disolución de fórmula (I) con el formador de cocrisales en condiciones de cristalización, y el aislamiento de los cocrisales formados de esta manera. Las formas de cocrystal adecuadas incluyen las descritas en el documento WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocrisales, que comprenden un compuesto de fórmula (I).

- 5 Tal como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluyendo los que no puedan discernirse por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, por ejemplo, el azúcar en sangre), o ambos. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar la aparición o desarrollo o progresión de la enfermedad o del trastorno.

- 15 Tal como se utiliza en la presente, un sujeto "necesita" un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento.

La cantidad del compuesto de la invención administrada debe ser una cantidad terapéuticamente eficaz, en la que el compuesto o el derivado se utiliza para el tratamiento de una enfermedad o trastorno o de un síntoma de la misma, y una cantidad profilácticamente eficaz en la que el compuesto o el derivado se utiliza para la prevención de una enfermedad o trastorno o de un síntoma de la misma.

- 20 El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mejorará los síntomas, aliviará los trastornos, hará más lento o retardará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para: (1) aliviar, inhibir, impedir y/o mitigar al menos parcialmente una condición o una enfermedad, o un síntoma de la misma, en donde el trastorno o la enfermedad, o un síntoma de la misma (i) está mediada por SGLT1 y/o SGLT2, (ii) está asociada con la actividad de SGLT1 y/o SGLT2, (iii) se caracteriza por una actividad (normal o anómala) de SGLT1 y/o SGLT2; o (2) aliviar mediante la reducción o inhibición de la actividad de SGLT1 y/o SGLT2. En otra realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de SGLT1 y/o SGLT2; o para reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de SGLT1 y/o SGLT2. La dosificación exacta dependerá en general del estado del paciente en el momento de la administración. Los factores que pueden considerarse cuando se determina la dosificación incluyen la gravedad del estado de enfermedad en el paciente, la salud general del paciente, la edad, peso, género, dieta, tiempo, frecuencia y vía de administración, combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción, y la tolerancia o respuesta del paciente a la terapia. La cantidad precisa puede determinarse mediante experimentación de rutina, pero puede basarse finalmente en el juicio del médico clínico. En términos generales, una dosis eficaz será de desde 0.01 mg/kg/día (masa del fármaco en comparación con la masa del paciente) hasta 1,000 mg/kg/día, por ejemplo, de 1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, o de 1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día. Las composiciones pueden administrarse individualmente a un paciente, o pueden administrarse en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas.

- 45 Tal como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, a seres humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Tal como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de un estado, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

- 50 Tal como se utilizan en la presente, los términos "enfermedad" y "trastorno" pueden utilizarse de manera intercambiable o pueden ser diferentes en que la afección o el trastorno particular pueda tener o no un agente causante conocido (de tal manera que no se haya elucidado todavía su etiología), y, por consiguiente, todavía no se reconozca como una enfermedad sino solamente como un trastorno o síndrome indeseable, en el que los médicos clínicos hayan identificado un conjunto más o menos específico de síntomas. Tal como se utiliza en la presente, el término "trastorno" es sinónimo de "estado".

El término "que comprende" abarca "que incluye" así como "que consiste en", por ejemplo, una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X, o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede omitirse de la definición de la invención.

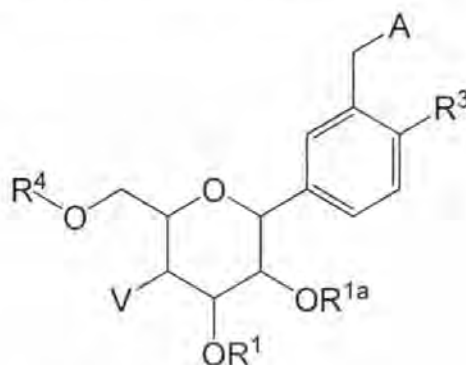
El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo,  $x \pm 10\%$ .

- 5 Todos los métodos descritos en la presente, pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente o que se contradiga de otra manera claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en la presente, pretende meramente ilustrar mejor la invención y no presenta una limitación del alcance de la invención reivindicada de otra manera.
- 10 Tal como se utiliza en la presente, el término "un", "uno/a", "el/la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que se contradiga claramente por el contexto.
- 15 A menos que se mencione explícitamente que un grupo está sustituido o que puede sustituirse opcionalmente, debe entenderse que el grupo no está sustituido.

#### Compuestos de la Invención

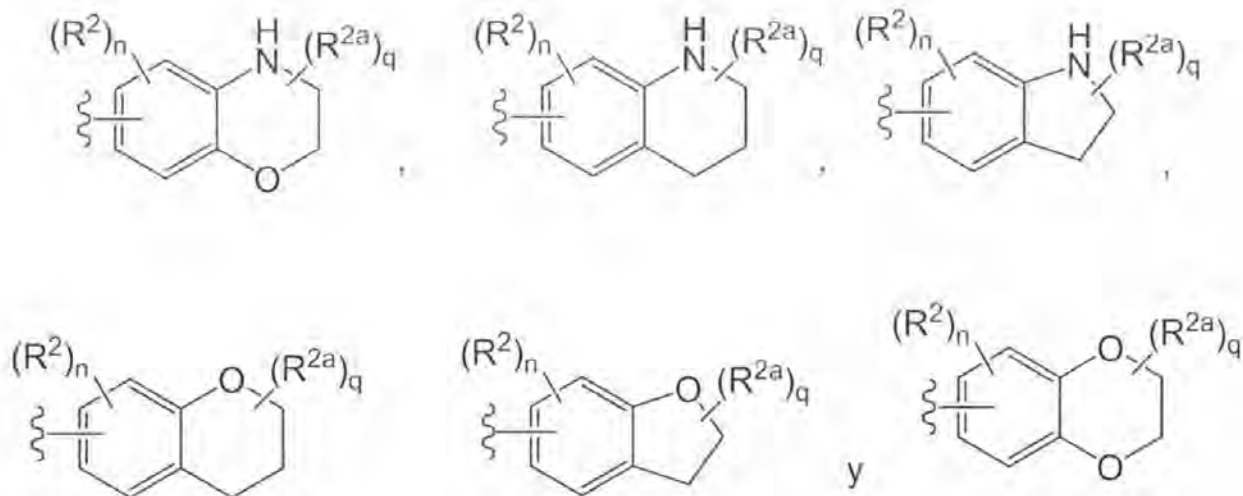
En la presente se describen diferentes realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

- 20 En una realización, la invención proporciona los compuestos de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A se selecciona del grupo que consiste en:



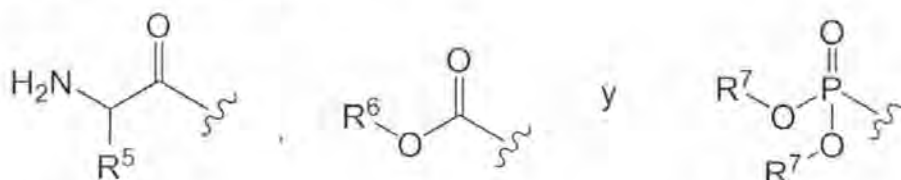
V es hidrógeno, halo u  $-OR^{1b}$ ;

$R^1$ ,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(O)$ -arilo  $C_{6-10}$ , y  $-C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ;

- 5  $R^2$  y  $R^{2a}$ , para cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxilo  $C_{1-6}$ ;

$R^3$  es halo, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo-alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , o halo-alcoxilo  $C_{1-3}$ ;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en:



- 10  $R^5$  es una cadena lateral de aminoácido;

$R^6$  es un alquilo  $C_{1-6}$ , carbociclilo  $C_{3-10}$ , carbociclilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, (heterociclilo de 3 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ ;

- 15  $R^7$ , para cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , carbociclilo  $C_{3-10}$ , carbociclilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, (heterociclilo de 3 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ ;

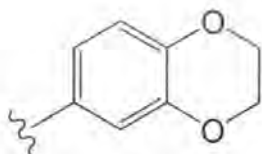
n es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1 ó 2.

- 20 En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que n es 0.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que q es 0.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que A es



En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que V es  $-OR^{1b}$ .

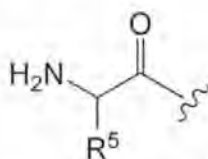
- 5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ , y  $R^{1b}$  son hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-4}$ , o cicloalquilo  $C_{3-6}$ .

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^3$  es etilo o ciclopropilo.

- 10 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^3$  es etilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^4$  es

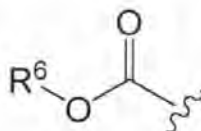


- 15 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^5$  es una cadena lateral de aminoácido que se produce de manera natural seleccionada del grupo que consiste en la cadena lateral de glicina, alanina, cisteína, asparagina, glutamina, ácido glutámico, arginina, ácido aspártico, histidina, lisina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, y valina.

- 20 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^5$  es la cadena lateral de valina.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^5$  es una cadena lateral de aminoácido no habitual seleccionada del grupo que consiste en la cadena lateral de 3,5-dibromo-tirosina, 3,5-di-yodo-tirosina, gem-dimetil-glicina, hidroxilisina, ácido  $\alpha$ -amino-butírico, hidroxil-prolina, lantionina, tiroxina, ornitina, y citrulina.

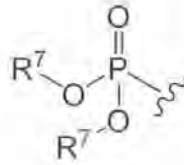
- 25 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^4$  es



- 30 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$ , carbociclilo  $C_{3-8}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , o fenil-alquilo  $C_{1-4}$ .

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^6$  es metilo, etilo, isobutilo, terc-butilo, biciclo-[2.2.1]-heptan-2-il-metilo, o 1-fenil-etan-1-ilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que  $R^4$  es



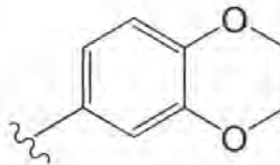
En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R<sup>7</sup>, para cada aparición, es independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub>.

5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que cada R<sup>7</sup> es etilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que cada R<sup>7</sup> es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

10 A se selecciona del grupo que consiste en

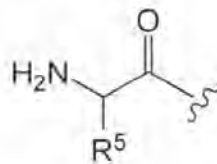


V es -OR<sup>1b</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

15 R<sup>4</sup> es:

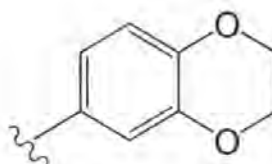


R<sup>5</sup> es una cadena lateral de aminoácido; y

n y q son 0.

20 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

A se selecciona del grupo que consiste en

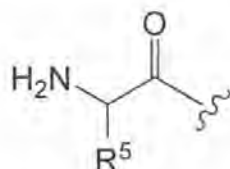


V es -OR<sup>1b</sup>;

$R^1$ ,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno;

$R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$ , o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;

$R^4$  es:

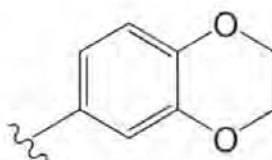


5  $R^5$  es una cadena lateral de valina; y

$n$  y  $q$  son 0.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

A se selecciona del grupo que consiste en



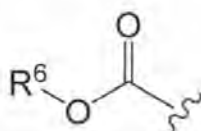
10

V es hidrógeno, halo u  $-OR^{1b}$ ;

$R^1$ ,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son hidrógeno;

$R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$ , o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;

$R^4$  es:



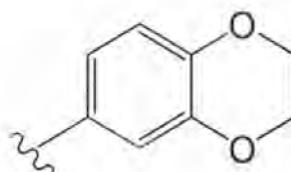
15

$R^6$  es un alquilo  $C_{1-6}$ , carbociclilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , o arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; y

$n$  y  $q$  son 0.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

20 A se selecciona del grupo que consiste en

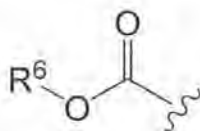


V es hidrógeno, halo u  $-OR^{1b}$ ;

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>4</sup> es:

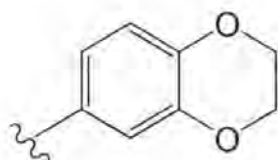


5 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, isobutilo, terc-butilo, biciclo-[2.2.1]-heptan-2-il-metilo, o 1-fenil-etan-1-ilo; y

n y q son 0.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

A se selecciona del grupo que consiste en



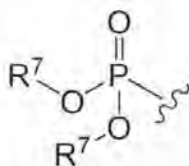
10

V es hidrógeno, halo u -OR<sup>1b</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>4</sup> es:



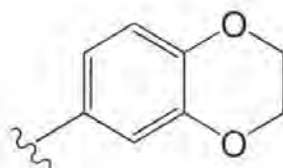
15

R<sup>7</sup>, para cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

n y q son 0.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

20 A se selecciona del grupo que consiste en

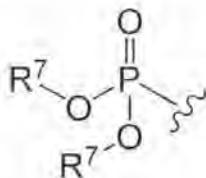


V es hidrógeno, halo u -OR<sup>1b</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son hidrógeno;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

R<sup>4</sup> es:



cada R<sup>7</sup> es hidrógeno o cada R<sup>7</sup> es etilo; y

5 n y q son 0.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido (R)-2-amino-3-metil-butírico;

10 éster metílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

15 éster isobutílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster isobutílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

20 éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico y éster terc-butílico del ácido carbónico;

éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico y éster biciclo-[2.2.1]-hept-2-il-metilico del ácido carbónico;

25 éster (S)-1-fenil-etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster dietílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido fosfórico;

éster dietílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido fosfórico;

30 éster mono-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico) del ácido fosfórico.

En otra realización, las variables en la fórmula (I) son las definidas por los grupos en la sección de ejemplos que se encuentra a continuación.

35 En otra realización, los compuestos individuales según la invención son los enumerados en la sección de ejemplos que se encuentra a continuación.

Tratamiento de enfermedades y trastornos



Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores del SGLT. Tal como se utiliza en la presente, la inhibición del SGLT significa la inhibición exclusivamente de SGLT2, la inhibición exclusivamente de SGLT1, o la inhibición tanto de SGLT1 como de SGLT2.

5 La invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La invención proporciona además un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada por el cotransportador de sodio-D-glucosa, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto. La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada por el cotransportador de sodio-D-glucosa. La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada por el cotransportador de sodio-D-glucosa.

15 La actividad inhibidora del cotransportador de sodio-D-glucosa (SGLT) de los compuestos de la invención puede demostrarse mediante los ensayos de SGLT2 y SGLT1 dados a conocer a continuación en la presente. Los compuestos preferidos de la invención tienen un  $CI_{50}$  en el ensayo de SGLT2 de <100 nM, en una realización, de <30 nM, en una realización, de <20 nM, en una realización, de <10 nM, en otra realización, de <5 nM, y en otra realización, de <1 nM, y en otra realización, de <0,5 nM. En otra realización, los compuestos preferidos de la invención tienen un  $CI_{50}$  en el ensayo de SGLT1 de <10,000 nM, en una realización, de <1500 nM, en una realización, de <1,000 nM, en una realización, de <700 nM, en otra realización, de <500 nM, y en otra realización, de <200 nM.

20 La presente invención también proporciona un método de tratamiento de diabetes, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita.

En otra realización, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada por el cotransportador de sodio-D-glucosa en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento tanto profiláctico como terapéutico para las enfermedades o trastornos relacionados con la inhibición de SGLT-2 y/o SGLT-1.

#### 1. Enfermedades y trastornos mediadas por el cotransportador de sodio-D-glucosa

35 La invención es útil para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el cotransportador de sodio-D-glucosa. Las enfermedades y trastornos mediadas por el cotransportador de sodio-D-glucosa incluyen: trastornos metabólicos, retinopatía, nefropatía, pie diabético, úlceras, macroangiopatías, acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico (tal como dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e hipercoagulabilidad), dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, edema, hiperuricemia, síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa disminuida (también conocida como tolerancia a la glucosa deteriorada, ITG), diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal, y enfermedades relacionadas con leptina. En una realización, las enfermedades y trastornos incluyen síndrome metabólico (tal como dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e hipercoagulabilidad), síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa disminuida (también conocida como tolerancia a la glucosa deteriorada, ITG), diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal, y enfermedades relacionadas con leptina. En una realización, la enfermedad o el trastorno es una tolerancia a la glucosa disminuida, diabetes de tipo II, u obesidad.

50 Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden ser adecuados para prevenir la degeneración de las células-beta, tal como apoptosis o necrosis de las células-beta pancreáticas, para mejorar o restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, aumentando el número y el tamaño de las células-beta pancreáticas, para su uso como diuréticos o anti-hipertensivos, y para la prevención y el tratamiento de insuficiencia renal aguda.

Como un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de diabetes mellitus de tipo I y de tipo II o complicaciones de diabetes, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se utiliza en la presente, un paciente tiene "obesidad" si el paciente presenta al menos uno de:

- 5
- un índice de masa corporal (IMC), es decir, la masa del paciente (en kg) dividida entre el cuadrado de la altura del paciente (en m), de 30 o más;
  - una circunferencia de cintura absoluta de >102 cm en hombres, o de >88 cm en mujeres;
  - una razón de cintura con respecto a cadera de >0,9 en hombres, o de >0,85 en mujeres; o
  - un porcentaje de grasa corporal de >25% en hombres, o >30% en mujeres.

10 Tal como se utiliza en la presente, un paciente padece "diabetes de tipo II" si satisface los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de diabetes (Definition and Diagnostic of diabetes mellitus and intermediary hyperglycemia, WHO, 2006), es decir, el paciente presenta al menos uno de:

- glucosa en plasma en ayunas de  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl); o
  - glucosa en plasma venoso de  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) 2 horas después de la ingestión de una carga de glucosa oral de 75 g.
- 15

Tal como se utiliza en la presente, un paciente padece "ITG" si satisface los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de ITG (Definition and Diagnostic of diabetes mellitus and intermediary hyperglycemia, WHO, 2006), es decir, el paciente presenta ambos de:

- glucosa en plasma en ayunas de  $< 7,0$  mmol/l (126 mg/dl); y
  - glucosa en plasma venoso de  $\geq 7,8$  y  $< 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) 2 horas después de la ingestión de una carga de glucosa oral de 75 g.
- 20

#### Administración y formulación

##### 1. General

25 Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden administrarse como un medicamento por vía enteral o parenteral, incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, por las vías respiratorias (en aerosol), oral, intranasal, rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual). Los compuestos de fórmula (I) deben evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como su solubilidad y estabilidad en disolución (a través del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma de dosificación y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta. En una realización, los compuestos se administran oralmente.

30

Los compuestos de la invención pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos diferentes de la invención, o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o como cualquier combinación de los mismos). En términos generales, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" incluye cualquier componente diferente del/de los compuesto(s) de la invención, que pueda impartir o bien una característica funcional (por ejemplo, control de velocidad de liberación del fármaco) y/o una característica no funcional (por ejemplo, diluyente o auxiliar de procesamiento) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

35

40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables típicos incluyen:

- diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol;

- aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona;
- disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- absorbentes, colorantes, aromas, y/o edulcorantes.

5 Esté disponible una discusión completa de los excipientes farmacéuticamente aceptables en Gennaro, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 2000, 20ª edición (ISBN: 0683306472).

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

## 10 2. Administración oral

Los compuestos de la invención pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar tragar, de tal manera que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual, o sublingual, mediante la que, el compuesto entra a la corriente sanguínea directamente desde la boca.

15 Las formulaciones adecuadas para su administración oral incluyen granos sólidos, microparticulados sólidos, semi-sólidos y líquidos (incluyendo sistemas de múltiples fases o dispersados), tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nano-particulados, líquidos (por ejemplo, disoluciones acuosas), emulsiones o polvos; grageas (incluyendo rellenas de líquido); gomas de mascar; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales/mucoadhesivos.

20 Las formulaciones adecuadas para su administración oral también pueden diseñarse para suministrar los compuestos de fórmula (I) en una forma de liberación inmediata o en una forma de liberación sostenida, en la que el perfil de liberación puede retardarse, impulsarse, controlarse, sostenerse, o retardarse y sostenerse o modificarse, de tal manera que se optimiza la eficacia terapéutica de estos compuestos. Los medios para suministrar los compuestos en una forma de liberación sostenida se conocen en la técnica, e incluyen los polímeros de liberación lenta que pueden formularse con estos compuestos para controlar su liberación.

25 Los ejemplos de los polímeros de liberación sostenida incluyen los polímeros degradables y no degradables, que pueden utilizarse para la liberación de estos compuestos mediante difusión o mediante una combinación de difusión erosión del polímero. Los ejemplos de los polímeros de liberación sostenida incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, goma xantana, poli-metacrilatos, poli(óxido de etileno), y polietilenglicol.

30 Las formulaciones líquidas (incluyendo los sistemas de múltiples fases y dispersados) incluyen emulsiones, suspensiones, disoluciones, jarabes, y elixires. Estas formulaciones pueden presentarse como rellenos en cápsulas blandas o duras (compuestas, por ejemplo, por gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse  
35 mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un paquete.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en formas de dosificación de disolución rápida y de disgregación rápida, tales como las descritas en Liang y Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* 2001, 11(6): 981-986.

40 La formulación de comprimidos se comenta en H. Lieberman y L. Lachman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* 1980, vol. 1 (Marcel Dekker, Nueva York).

## 3. Administración parenteral

Los compuestos de la invención pueden administrarse parenteralmente.

45 Los compuestos de la invención pueden administrarse directamente a la corriente sanguínea, en el tejido subcutáneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para su administración incluyen intravenoso, intra-arterial, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para su administración incluyen inyectores de aguja (incluyendo micro-aguja), inyectores sin aguja, y técnicas de infusión.

5 Las formulaciones parenterales son típicamente disoluciones acuosas u oleosas. En las que la disolución es acuosa, se utilizan excipientes tales como azúcares (incluyendo, pero restringiéndose a, glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente hasta un pH de desde 3 hasta 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada, como una disolución no acuosa estéril, o como una forma secada para su uso en conjunto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril sin pirógeno (WFI).

Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables, tales como poliésteres (es decir, poli(ácido láctico), poli-láctido, poli-láctido-co-glicólido, poli-caprolactona, poli-hidroxi-butilato), poli-orto-ésteres y poli-anhídridos. Estas formulaciones pueden administrarse mediante una incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular, o directamente en los órganos específicos.

10 La preparación de las formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede llevarse a cabo fácilmente empleando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

15 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) utilizados en la preparación de las disoluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de codisolventes y/o agentes potenciadores de solubilidad, tales como tensioactivos, estructuras micelares, y ciclodextrinas.

#### 4. Administración intranasal e inhalación

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (o bien solos, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidil-colina) a partir de un inhalador de polvo seco, como un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador (preferiblemente un atomizador empleando electro-hidrodinámica para producir una niebla fina), o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetra-fluoro-etano o 1,1,1,2,3,3,3-hepta-fluoro-propano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

25 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador, contiene una disolución o suspensión de los compuestos de la invención, que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para la dispersar, solubilizar, o alargar la liberación del agente activo, uno o más propelentes como disolvente, y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

30 Antes de usarse en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto de fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para suministrarse mediante inhalación (típicamente de menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier método de trituración apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento de fluido súper-crítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

35 Las cápsulas (compuestas, por ejemplo, por gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres, y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y un modificador del desempeño, tal como L-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en forma de monohidrato, preferiblemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa, y trehalosa.

40 Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificarse, utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en impulsos, controlada, dirigida, y programada.

#### 5. Administración transdérmica

45 Las formulaciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar a pasar a través de la piel del huésped. De manera característica, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada a lo largo de un período de tiempo prolongado, y medios para fijar el dispositivo a la piel.

Terapia de combinación

Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede combinarse útilmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuesto farmacológicamente activos distintos, para su uso en terapia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencialmente, o por separado, en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de los trastornos anteriormente enumerados.

Los agentes terapéuticos que son adecuados para esta combinación incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos, tales como metformina, sulfonil-ureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidinadionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma (por ejemplo, GI 262570), y antagonistas de PPAR-gamma, moduladores de PPAR-gamma/alfa (por ejemplo, KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPPiV (por ejemplo, LAF237, MK-431), antagonistas de alfa-2, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo, exendina-4), o amilina. La lista también incluye los inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1, sustancias que afectan a la producción desregulada de glucosa en el hígado, tales como, por ejemplo, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa o fructosa-1,6-bisfosfatasa, glucógeno fosforilasa, antagonistas de los receptores de glucagón, e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxinasa, glucógeno sintasacinasas o piruvato deshidrocinasa, agentes que disminuyen los lípidos, tales como, por ejemplo, inhibidores de HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y los derivados del mismo, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimib) o inhibidores de la absorción de colesterol, tales como, por ejemplo, ezetimib, sustancias que unen ácido biliar, tales como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte iliaco del ácido biliar, compuestos que elevan HDL, tales como los inhibidores de CETP, o reguladores de ABC1, o sustancias activas para el tratamiento de obesidad, tales como sibutramina o tetrahidrolipostatina, dexfenfluramina, axoquina, antagonistas de los receptores cannabinoides, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 ó NPY2, o agonistas de  $\beta$ 3, tales como SB-418790 ó AD-9677, y agonistas del receptor 5HT2c.

Además, las combinaciones con fármacos son adecuadas para influenciar la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca crónica, o la aterosclerosis, tales como, por ejemplo, antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores, antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor adrenérgico alfa-2, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la acumulación de trombocitos, y otros, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de los antagonistas de los receptores de angiotensina II son candesartán-cilexetilo, losartán-potásico, mesilato de eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartán, medoxomilo, tasosartán, KT-3-671, GA-01 13, RU-64276, EMD-90423, BR-9701, etc. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II preferiblemente se utilizan para el tratamiento o la prevención de hipertensión arterial y de las complicaciones de la diabetes, con frecuencia combinados con un diurético, tal como hidroclorotiazida.

Una combinación con inhibidores de la síntesis de ácido úrico o uricosúricos, es adecuada para el tratamiento o la prevención de la gota.

Puede utilizarse una combinación con antagonistas de los receptores de GABA, bloqueadores de canales de Na, topiramato, inhibidores de proteína cinasa C, inhibidores avanzados del producto final de la glucación, o inhibidores de aldosa reductasa, para el tratamiento o la prevención de las complicaciones de la diabetes. Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, incluyendo una actividad sinérgica, en la terapia.

Por consiguiente, la presente invención proporciona:

El uso de un agente seleccionado del grupo que consiste en insulina, derivado o mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando del receptor insulínico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo o mimético de GLP-1; inhibidor de DPPiV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR o LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, mediada por el cotransportador de sodio-D-glucosa, en el que el agente se administra en combinación con un compuesto según la fórmula (I), o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El uso de un compuesto según la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, mediada por el cotransportador de sodio-D-glucosa, en el que el compuesto se administra en combinación con un agente seleccionado del grupo que consiste en insulina, derivado de insulina, mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando del receptor insulínico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo de GLP-1, mimético de GLP-1; inhibidor de DPPiV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR, ligando de LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina.

El uso de un compuesto según la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente seleccionado del grupo que consiste en insulina, derivado de insulina, mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando del receptor insulínico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo de GLP-1, mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR, ligando de LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de insulina, derivado de insulina, mimético de insulina; secretagogo de insulina; ligando del receptor insulínico de sulfonil-urea; ligando de PPAR; sensibilizante a la insulina; biguanida; inhibidores de alfa-glucosidasa; GLP-1, análogo de GLP-1, mimético de GLP-1; inhibidor de DPPIV; inhibidor de HMG-CoA-reductasa; inhibidor de escualeno sintasa; ligando de FXR, ligando de LXR; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, y aspirina, para su uso simultáneo, separado, o secuencial, en terapia.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se define anteriormente, o bien solo o bien en una combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno en una dosis terapéutica eficaz tal como se notifica en la técnica. Estos agentes terapéuticos incluyen:

a) agentes anti-diabéticos, tales como insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina, tales como las sulfonil-ureas, por ejemplo, glibizida, gliburida, y amarilo; ligandos del receptor de sulfonil-urea insulínico, tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B), tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno cinasasintasa 3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095; inhibidores de glucógeno fosforilasa A, tales como BAY R3401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido de tipo glucagón 1), análogos de GLP-1, tales como exendina-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidilo peptidasa IV), tales como vildagliptina;

b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de escualeno sintasa; ligandos de FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, resinas de unión de ácido biliar, tales como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas de GPR109; inhibidores de la absorción de colesterol, tales como ezetimiba; inhibidores de CETP (inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol); y aspirina;

c) agentes contra la obesidad, tales como orlistato, sibutramina y antagonistas del receptor cannabinoide 1 (CB1), por ejemplo, rimonabant; y

d) agentes contra la hipertensión, por ejemplo, diuréticos de bucle, tales como ácido etacrínico, furosemida, y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa, tales como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; inhibidores de renina, tales como ditekireno, zanquireno, terlaquireno, alisquireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores de canales de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de aldosterona sintasa;

e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos específicamente descritos en la solicitud de patente WO 2004/103995, es decir, los compuestos de los ejemplos 1 a 35 o los compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 21, o los compuestos específicamente descritos en la solicitud de patente WO 03/043985, es decir, los compuestos de los ejemplos 1 a 7 o los compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 19, y en especial el ácido (R)-1-(4-[5-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-bencen-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico, o una sal del mismo.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica, que comprende:

i) un compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

ii) al menos un compuesto seleccionado de:

a) agentes anti-diabéticos,

b) agentes hipolipídemicos,

c) agentes contra la obesidad,

5 d) agentes contra la hipertensión,

f) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma.

#### Ensayos biológicos

El efecto inhibitor sobre el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT (SGLT1 y SGLT2), de los compuestos de fórmula I, puede demostrarse utilizando los siguientes procedimientos de prueba.

10 La capacidad de las sustancias para inhibir la actividad del SGLT-2 puede demostrarse en un establecimiento de prueba en el que una línea celular CHO-K1 (ATCC n.º CCL 6 1) o, de manera alternativa, una línea celular HEK293 (ATCC n.º CRL-1573) se transfecta de manera estable con un vector de expresión pZeoSV (Invitrogen, EMBL número de acceso L36849) que contiene el ADNc para la secuencia codificante para el cotransportador de glucosa de sodio 2 humano (Genbank Ace. n.º NM\_003041) (CHO-hSGLT2 o HEK-hSGLT2). Estas líneas celulares transportan la alfa-metil-glucopiranosida marcada con <sup>14</sup>C (<sup>14</sup>C-AMG, Amersham) al interior de la célula de manera dependiente del sodio.

El ensayo de SGLT-2 se lleva a cabo tal como sigue: las células CHO-hSGLT2 se cultivan en un medio F12 de Ham (BioWhittaker) con suero de ternero fetal al 10% y 250 µg/ml de zeocina (Invitrogen), y las células HEK293-hSGLT2 se cultivan en un medio DMEM con suero de ternero fetal al 10% y 250 µg/ml de zeocina (Invitrogen). Las células se desprenden de los matraces de cultivo lavando dos veces con PBS y subsiguientemente tratando con tripsina/EDTA. Después de la adición del medio de cultivo celular, las células se centrifugan, se resuspenden en el medio de cultivo, y se cuentan en un contador de células Casy. Entonces se siembran 40.000 células por pocillo en una placa blanca de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina, y se incuban durante la noche a 37°C, con CO<sub>2</sub> al 5%. Las células se lavan dos veces con 250 µl de tampón de ensayo (disolución salina equilibrada de Hanks, NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,8 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, y HEPES 10 mM (pH de 7,4), 50 µg/ml de gentamicina). Entonces se agregan 250 µl de tampón de ensayo y 5 µl del compuesto de prueba a cada pocillo, y la placa se incuba durante 15 minutos adicionales en la incubadora. Se utilizan 5 µl de DMSO al 10% como el control negativo. La reacción se inicia mediante la adición de 5 µl de <sup>14</sup>C-AMG (0,05 µCi) a cada pocillo. Después de la incubación durante 2 horas a 37°C, con CO<sub>2</sub> al 5%, las células se lavan nuevamente con 250 µl de PBS (PBS) (200C), y entonces se lisaron mediante la adición de 25 µl de NaOH 0,1 N (5 minutos a 37°C). Se agregaron 200 µl de MicroScint20 (Packard) a cada pocillo, y se continuó la incubación durante 20 minutos adicionales a 37°C. Después de esta incubación, se mide la radioactividad del <sup>14</sup>C-AMG absorbido en un Topcount (Packard), utilizando un programa de centelleo de <sup>14</sup>C.

Con el fin de determinar la selectividad con respecto al SGLT1 humano, se establece una prueba análoga, en la que se expresa el ADNc para hSGLT1 (Genbank Ace. n.º NM000343) en lugar del ADNc para hSGLT2 en células CHO-K1 o HEK293.

Los compuestos según la invención, por ejemplo, pueden tener valores de CI<sub>50</sub> por debajo de 1000 nM, en particular por debajo de 100 nM, más preferiblemente por debajo de 10 nM para SGLT2. Los compuestos del título de los ejemplos se evaluaron en los ensayos anteriormente descritos, y cuyos resultados se cotejan en la tabla 1.

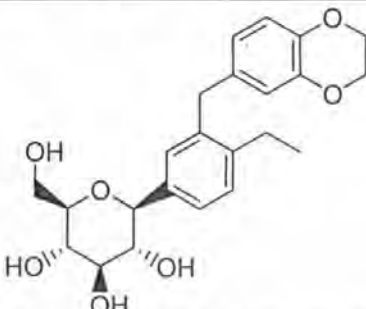
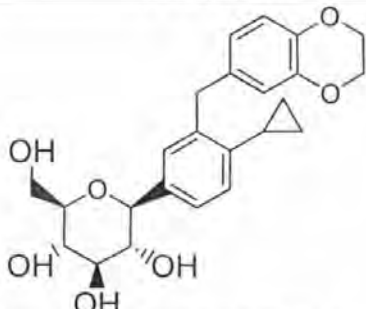
Tabla 1

Números de Ejemplo	CI <sub>50</sub> nM de SGLT2 (n = 1-4)	CI <sub>50</sub> nM de SGLT1 (n = 1-4)
1	22,5	409,0
2	17,5	35,0
2a	97,0	308,0
2b	186,0	337,5
2c	27,0	197,0
2d	-	-
2e	89,0	188,0

Números de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> nM de SGLT2 (n = 1-4)	Cl <sub>50</sub> nM de SGLT1 (n = 1-4)
2f	143,0	3443,0
2g	567,0	1000,0
3	> 1000,0	814
3a	>1000,0	5650
4	2,4	89,3

Debido a que los compuestos de la invención son los profármacos que se metabolizan *in vivo* hasta un compuesto progenitor, la actividad inhibitoria contra SGLT1 y SGLT2 del compuesto progenitor es relevante para la actividad de los compuestos de la invención *in vivo*. El compuesto progenitor de cada compuesto de la invención se evaluó en los ensayos anteriormente descritos, cuyos resultados se cotejan en la tabla 2.

5 Tabla 2:

Números de Ejemplo	Estructura del compuesto progenitor	Cl <sub>50</sub> nM de SGLT2 (n = 1-4)	Cl <sub>50</sub> nM de SGLT1 (n = 1-4)
1, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 3 y 4	 <p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol</p>	0,5	22,0
2, 2a, 2b, y 3a	 <p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol</p>	2,2	9,0

Puede verse que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de SGLT y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de las enfermedades y trastornos mediados por SGLT, tales como los trastornos metabólicos que se dan a conocer en la presente.

#### Método de preparación

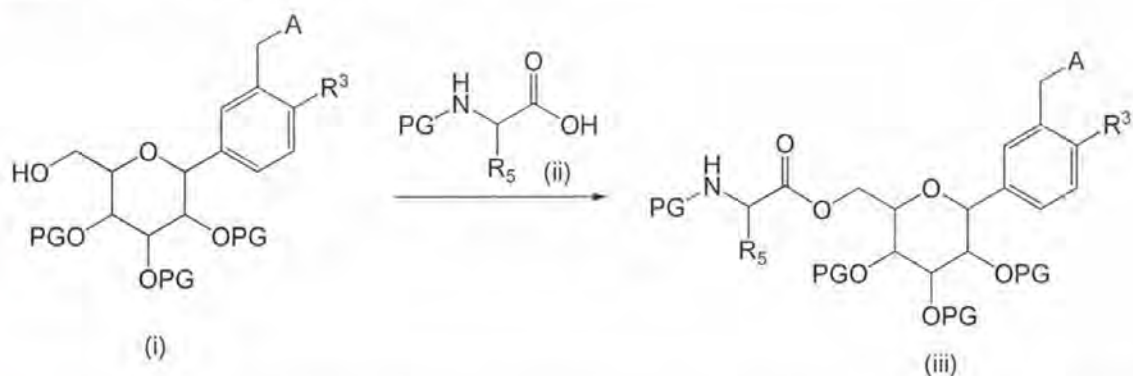
- 10 La invención proporciona, en otro aspecto, un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I). Los esquemas, ilustrados más adelante, muestran las rutas generales para sintetizar los compuestos de fórmula (I). En general, los compuestos de la invención se preparan mediante la modificación del grupo de alcohol primario del anillo de glucósido para formar profármacos. Los grupos de alcohol secundario del anillo de glucósido pueden protegerse o pueden dejarse sin protección aprovechando el aumento de reactividad del alcohol primario con respecto a los tres grupos de alcohol secundario del anillo de glucósido para modificar solamente el alcohol primario.
- 15 Típicamente, los grupos de alcohol pueden protegerse con ésteres, trimetil-sililo (TMS), terc-butil-dimetil-sililo (TBDMS), bencilo, etc.

Los profármacos de aminoácidos pueden prepararse utilizando la metodología convencional para formar enlaces de



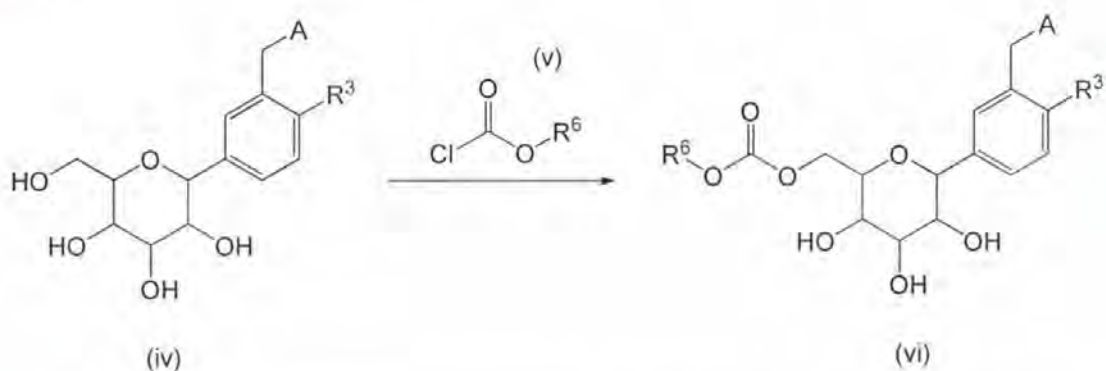
- éster (véase el esquema I). Por ejemplo, el grupo amina de un aminoácido (ii) puede protegerse, por ejemplo, con un grupo protector de terc-butiloxi-carbonilo (BOC). El grupo de ácido carboxílico del aminoácido (ii) puede hacerse reaccionar entonces con el alcohol primario del glucósido (i), en presencia de un agente de acoplamiento, tal como N,N'-díciclohexil-carbodi-imida, N,N'-di-isopropil-carbodi-imida, o 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida, en presencia de una base, para formar un profármaco de aminoácido (iii). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante los métodos conocidos en la técnica para formar un compuesto de fórmula (I).

Esquema I: Profármacos de aminoácidos



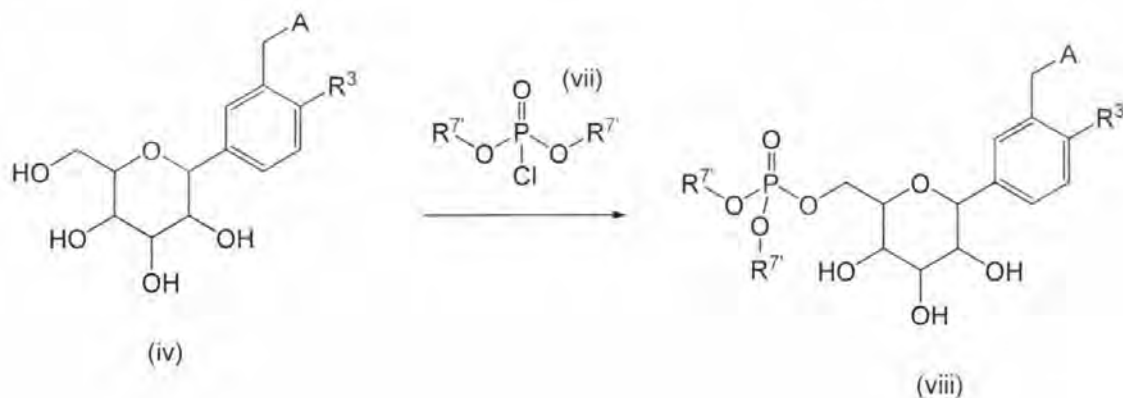
- Los profármacos de carbonato pueden prepararse mediante la reacción de un cloroformato (v) con un glucósido (iv) en presencia de una base, tal como se muestra en el esquema II.

Esquema II



Los profármacos de éster de fosfato pueden prepararse mediante la reacción de un glucósido (iv) con un clorofosfato de alquilo (vii) en presencia de una base, tal como se muestra en el esquema III.

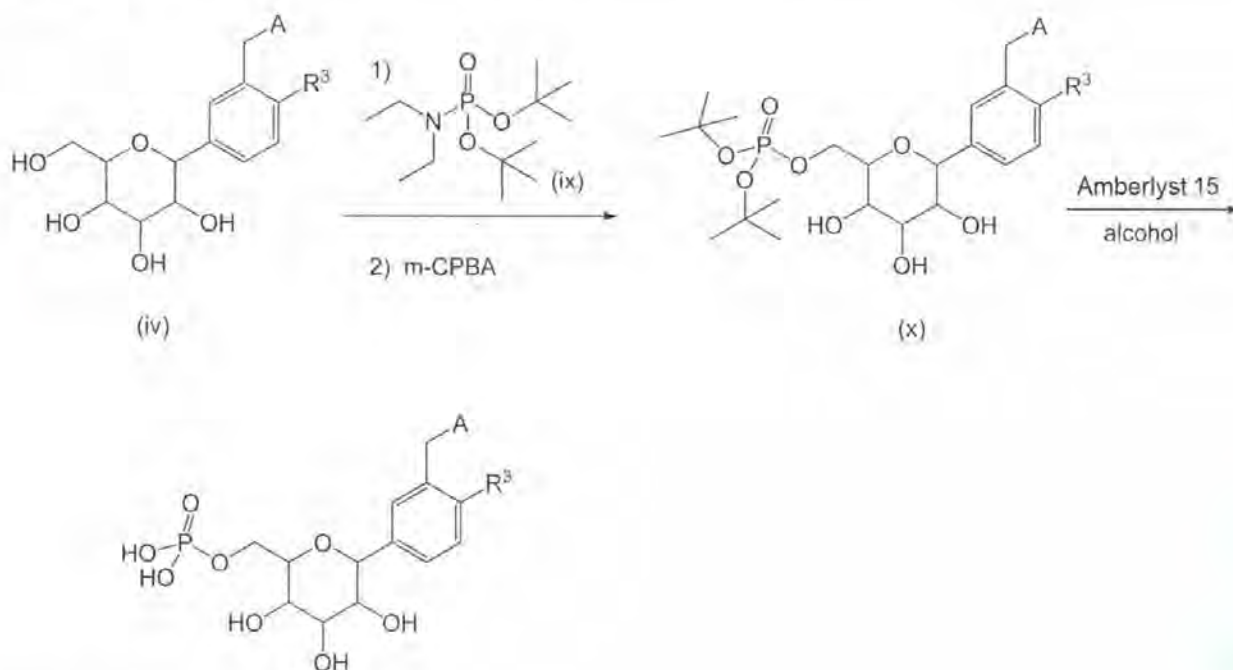
- 15 Esquema III



R<sup>7</sup>, es alquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3 a 10 miembros, (heterociclilo de 3 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>.

- 5 Los profármacos de fosfato pueden prepararse mediante la reacción de un glucósido (iv) con un éster de ácido fosforamídico (ix), en presencia de tetrazol, seguido por el tratamiento con ácido meta-cloro-peroxi-benzoico, tal como se muestra en el esquema IV. El tratamiento con Amberlyst 15 proporciona un profármaco de fosfato.

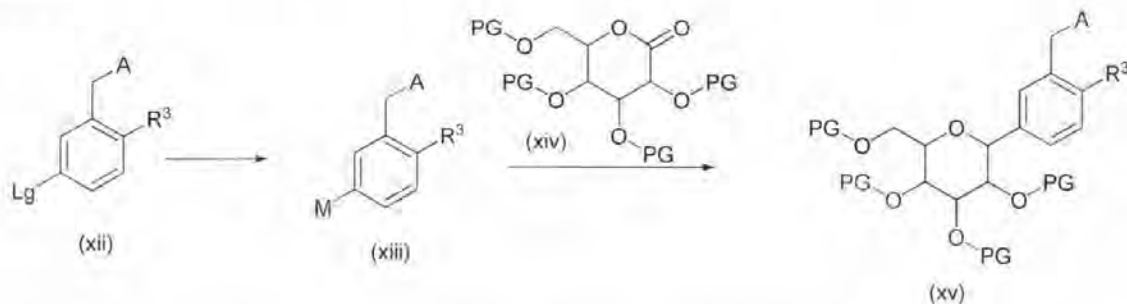
Esquema IV



Síntesis de materiales de partida

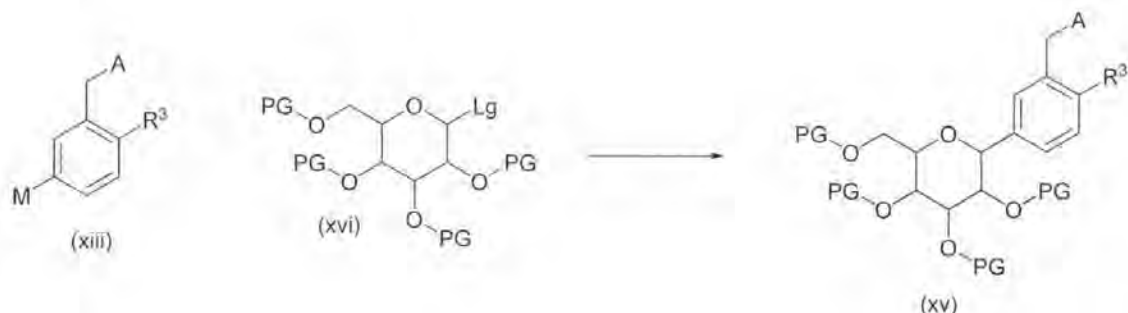
- 10 Los compuestos de fórmula (xii), en los que Lg es un grupo saliente, tal como halógeno, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente, pueden hacerse reaccionar con alquil-litio o Mg, para proporcionar los compuestos de fórmula (xiii), en los que M se selecciona de Li o Mg-Halógeno, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente. Los compuestos de fórmula (xiii) pueden hacerse reaccionar con los compuestos de fórmula (xiv), en los que PG es un grupo protector, tal como un acetilo. El intermediario resultante puede deshidroxilarse / desalcoxilarse utilizando un reactivo, tal como BF<sub>3</sub>-eterato de trietil-silano, para proporcionar los compuestos de fórmula (v), en los que todos los símbolos se definen anteriormente en la presente.
- 15

Esquema V



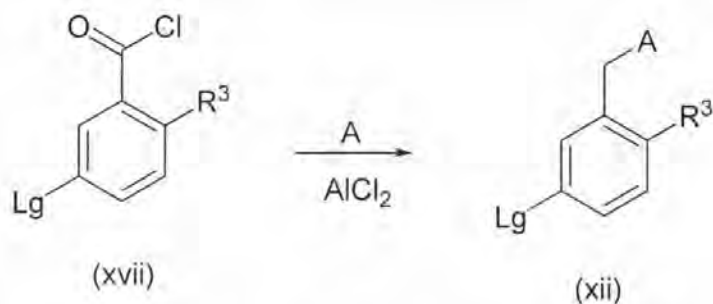
- 20 Los compuestos de fórmula (xiii), en los que M se selecciona a partir de Li o Mg-Halógeno, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente, pueden hacerse reaccionar con los compuestos de fórmula (xvi), en los que Lg es un grupo saliente, tal como halógeno, mesilato, tosilato o trifluoro-metanosulfonilo, y todos los demás símbolos se definen anteriormente en la presente, para proporcionar los compuestos de fórmula (xv), en los que todos los símbolos se definen anteriormente en la presente.

## Esquema VI



El intermediario (xii) puede prepararse mediante la reacción de un cloruro de ácido (xvii) con un compuesto aromático representado por A, en presencia de  $\text{AlCl}_3$ , como se muestra en el esquema VII.

## 5 Esquema VII



Se entenderá que los procedimientos detallados anteriormente y en cualquier otra parte en la presente, son exclusivamente para el propósito de ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitativos. También puede emplearse un procedimiento que utilice reactivos similares o análogos y/o condiciones conocidas por un experto en la técnica, para obtener un compuesto de la invención.

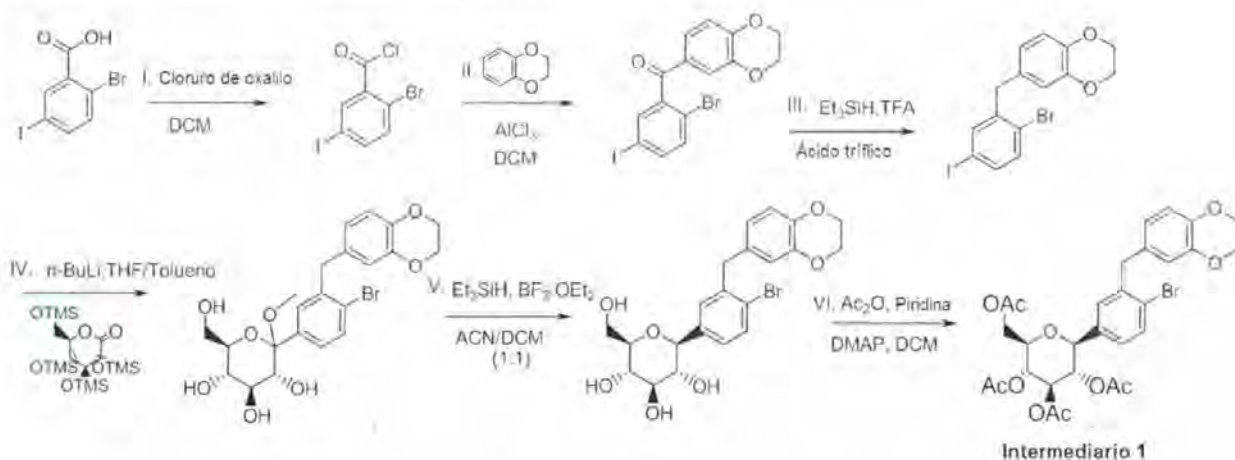
Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo que puede eliminarse fácilmente que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir, sin la aparición de las reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis o, de manera alternativa, en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Cualquier mezcla de los productos finales o de los intermediarios obtenida puede separarse con base en las diferencias físico-químicas de los constituyentes, de manera conocida, en los productos finales puros o intermediarios, por ejemplo mediante cromatografía, destilación, cristalización fraccionaria, o mediante la formación de una sal, si esto es apropiado o posible según las circunstancias.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida. La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se han confirmado mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (p.f.), y características espectroscópicas, por ejemplo, EM y RMN. Las abreviaturas empleadas son las convencionales en la técnica.

Materiales de partida

Intermediario 1: Éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-pirán-2-il-metilico del ácido acético



5 Etapa I: A una disolución agitada de ácido 2-bromo-5-yodo-benzoico (25,0 g, 76,48 mmol) en diclorometano (200 ml), se le agregó cloruro de oxalilo (10,3 ml, 114,74 mmol) a 0°C, seguido por DMF (0,9 ml). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, para proporcionar cloruro de 2-bromo-5-yodo-benzoilo (26,4 g). El producto en crudo se utilizó inmediatamente para la siguiente etapa.

10 Etapa II: A una disolución agitada de cloruro de 2-bromo-5-yodo-benzoilo (26,4 g, 76,56 mmol) en diclorometano (250 ml), se le agregó benzo(1,4)-dioxano (10,41 g, 76,26 mmol) a 0°C. A esta mezcla de reacción, se le agregó en porciones  $AlCl_3$  (40,78 g, 305,47 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (500 ml, 2 veces). Las fases de diclorometano se combinaron y se lavaron con agua (200 ml), una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (200 ml, 2 veces), y salmuera (200 ml), entonces se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto sólido se trituró con hexanos, y el producto triturado se secó a vacío, para proporcionar la (2-bromo-5-yodo-fenil)-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-metanona (30 g).

$^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-D_6$ ):  $\delta$  4,29-4,37 (m, 4H), 7,02 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,18-7,19 (m, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

20 Etapa III: A una disolución agitada de (2-bromo-5-yodo-fenil)-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-metanona (30,0 g, 67,4 mmol) en ácido trifluoro-acético (100 ml), se le agregó trietil-silano (86,2 ml, 539,3 mmol), seguido por ácido triflico (6,0 ml, 67,42 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 25 minutos a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo, y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (200 ml, 2 veces), agua (200 ml), y salmuera (200 ml), entonces se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina (26,5 g).

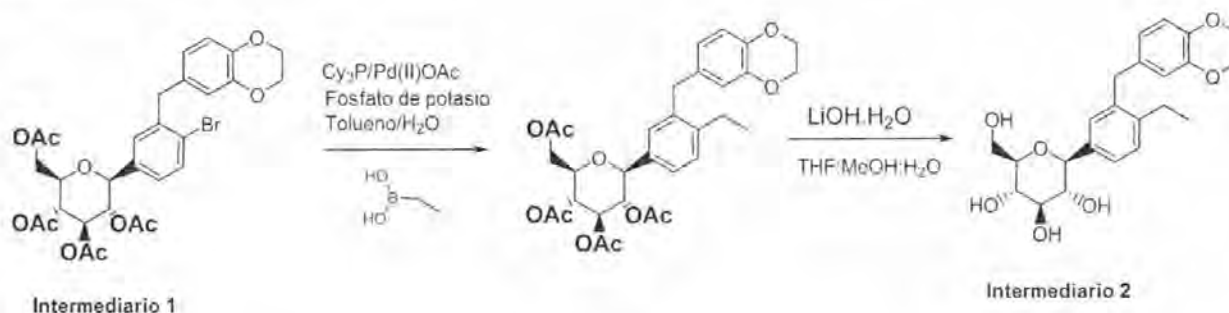
$^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-D_6$ ):  $\delta$  3,90 (s, 4H), 4,2 (s, 2H), 6,65 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H).

30 Etapa IV: A una disolución agitada de 6-(2-bromo-5-yodo-bencil)-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina (26,5 g, 61,47 mmol) en THF:tolueno, 2:1 (300 ml), se le agregó una disolución 1,6 M de n-BuLi en hexanos (42,3 ml, 67,62 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y entonces se transfirió a una disolución agitada de 2,3,4,6-tetra-O-(trimetil-silil)-D-glucopirranona (28,69 g, 61,47 mmol) en tolueno (100 ml) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora, se agregó por goteo ácido metanosulfónico 0,6 N en metanol (265 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió mediante la adición de una disolución acuosa de  $NaHCO_3$  (~75 ml), y se extrajo con acetato de etilo (250 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar (3R,4S,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol (28,4 g).

40 Etapa V: A una disolución agitada de (3R,4S,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-pirán-3,4,5-triol (28,4 g, 57,1 mmol) en acetonitrilo-diclorometano, 1:1 (250 ml), se le agregaron trietil-silano (36,5 ml, 228,4 mmol), y complejo de trifluoruro de boro/eterato de dietilo (14,1 ml, 114,2 mmol) a 10°C. Después de agitar durante 4 horas a 10°C, la reacción se extinguió con bicarbonato de sodio

acuoso saturado (~100 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para proporcionar (3R,4R,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol (28,4 g). El producto en crudo se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

- 5 Etapa VI: A una disolución agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol (28,4 g, 60,81 mmol) en diclorometano (300 ml), se le agregó piridina (40 ml, 486,5 mmol), anhídrido acético (50 ml, 486,5 mmol), y DMAP (740 mg, 6,08 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo (500 ml), y se lavó con HCl 1 N (200 ml, 2 veces), seguido por salmuera (200 ml), entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El compuesto en crudo resultante se disolvió en etanol (320 ml) a 65°C, y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación. El sólido amarillo claro formado se filtró y se lavó con etanol frío (150 ml), seguido por hexano (200 ml), para obtener polvo de éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-pirano-2-il-metilico del ácido acético (22,5 g, pureza del 98%).
- 10
- 15 Intermediario 2: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol



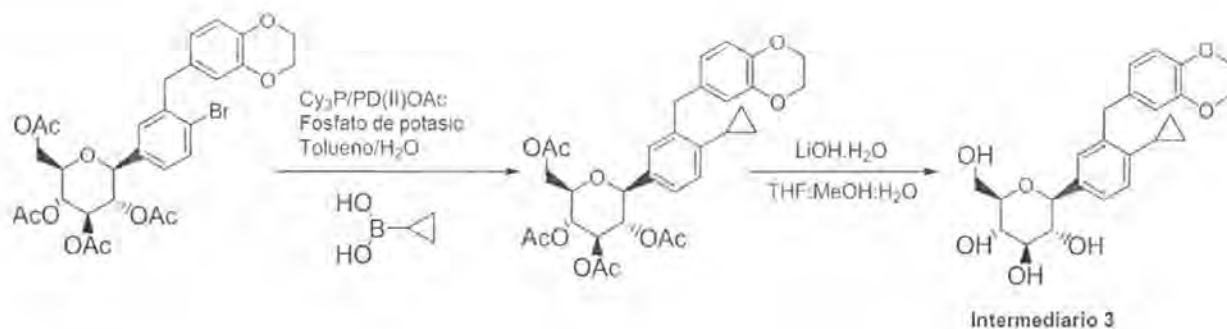
- Etapa I: A una disolución agitada de éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-pirano-2-il-metilico del ácido acético (intermediario 1, 10,0 g, 15,74 mmol) en tolueno (200 ml), se le agregaron triciclohexil-fosfina (1,76 g, 6,29 mmol), una disolución de fosfato de potasio tribásico (13,3 g, 62,9 mmol) en agua (15 ml), y ácido etil-borónico (3,4 g, 47,2 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó durante 45 minutos, y entonces se agregó acetato de paladio(II) (529 mg, 2,3 mmol). Después de someter a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, (200 ml, 2 veces), se lavó con agua y salmuera, entonces se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-pirano-2-il-metilico del ácido acético (5,4 g).
- 20
- 25

- Etapa II: A una disolución agitada de éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-pirano-2-il-metilico del ácido acético (9,3 g, 15,9 mmol) en metanol:THF:agua, 3:2:1 (170 ml), se le agregó hidróxido de litio (764 mg, 19,1 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo (150 ml), y se lavó con salmuera (75 ml), que contenía 5 ml de KHSO<sub>4</sub> acuoso al 5% (75 ml), y salmuera (20 ml) nuevamente, entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol (6,5 g)
- 30

- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,34-3,50 (m, 4H), 3,68 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 3,85-3,91 (m, 3H), 4,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 4H), 6,53-6,58 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H).

EM (ES) m/z 434,2 (M+18).

- 40 Intermediario 3: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol



5 Etapa I: A una disolución agitada de éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido acético (intermediario 1, 10,0 g, 15,74 mmol) en tolueno (100 ml), se le agregaron triciclohexil-fosfina (1,76 g, 6,29 mmol), una disolución de fosfato de potasio tribásico (13,3 g, 62,9 mmol) en agua (15 ml), y ácido ciclopropil-borónico (4,06 g, 47,2 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 45 minutos, y entonces se agregó acetato de paladio(II) (529 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche, y entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite, y el Celite se lavó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica del filtrado se separó y se lavó con agua (100 ml), seguida por salmuera (100 ml), entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el producto en crudo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna, para proporcionar éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido acético (7,25 g, pureza del 98%), y éste se recrystalizó con etanol absoluto, para dar un sólido blanco (5,25 g, pureza > 99%).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,57-0,62 (m, 2H), 0,84-0,86 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,77-1,80 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,99-4,10 (ABq, J = 15,6 Hz, 2H), 4,14 (dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,26 (d, J = 12,4 Hz, 4,8 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,57-6,59 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 7,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H).

EM (ES) m/z 597,3 (M+1).

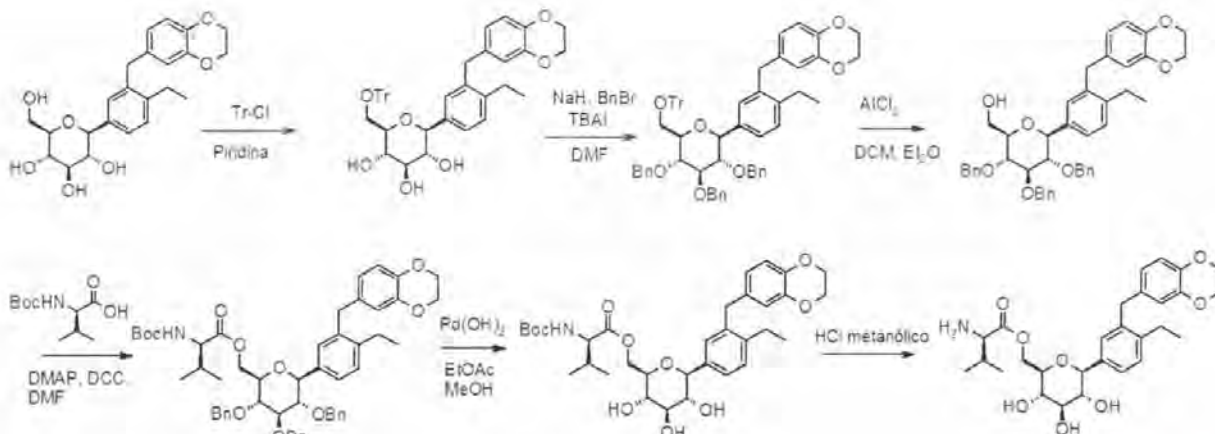
20 Etapa II: A una disolución agitada de éster (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido acético (10,5 g, 17,61 mmol) en metanol:THF:agua, 3:2:1 (120 ml), se le agregó hidróxido de litio (813 mg, 19,37 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo (150 ml), y se lavó con salmuera (75 ml), salmuera que contenía 10 ml de KHSO<sub>4</sub> acuoso al 5% (75 ml), y salmuera (20 ml) nuevamente, entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (7,25 g).

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,53-0,56 (m, 2H), 0,81-0,86 (m, 2H), 1,80-1,82 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 4H), 3,67 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,99-4,09 (m, 3H), 4,17 (s, 4H), 6,58-6,62 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H).

EM (ES) m/z 446,2 (M+18).

### Ejemplos

**Ejemplo 1: Síntesis de éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido (R)-2-amino-3-metil-butirico**



ETAPA I: A una disolución agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol (Intermediario 2, 6,0 g, 14,40 mmol) en piridina (60 ml), se le agregó cloruro de tritilo (4,8 g, 17,28 mmol), seguido por DMAP (0,18 g, 1,44 mmol), a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se calentó a 80°C. Después de agitar durante 16 horas, la piridina se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con una disolución acuosa de sulfato de cobre (50 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 8,10 g de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-tritiloxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,25-3,28 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 3H), 3,54 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,08-4,16 (m, 5H), 6,56-6,59 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 10H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 6H).

ETAPA II: A una suspensión agitada de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 2,2 g, 54,64 mmol) en DMF (40 ml), se le agregó una disolución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-tritiloxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol (8,0 g, 12,14 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y, se le agregó TBAI (0,45 g, 1,21 mmol), seguido por bromuro de bencilo (5,1 ml, 42,50 mmol). Entonces se dejó alcanzar la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (80 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 8,5 g de 6-[2-etil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-tritiloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,67 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,85-4,00 (m, 3H), 4,09-4,16 (m, 5H), 4,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 14,8, 4,4 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,99-7,00 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 13H), 7,26 (s, 3H), 7,29-7,38 (m, 6H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,55 (m, 6H).

ETAPA III: A una disolución agitada de 6-[2-etil-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris-benciloxi-6-tritiloxi-metil-tetrahidro-piran-2-il)-bencil]-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina (8,0 g, 8,6 mmol) en DCM (80 ml), se le agregó una disolución de cloruro de aluminio (1,72 g, 12,9 mmol) en dietil éter (50 ml) a 0°C. Ésta se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con DCM (80 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 5,56 g de ((2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-benciloxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-il)-metanol como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,47-3,51 (m, 1H), 3,54 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,72 (bs, 1H), 3,78-3,96 (m, 3H), 3,87-3,96 (m, 3H), 4,14-4,23 (m, 5H), 4,35 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,83-4,95 (m, 3H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 6H), 7,27-7,36 (m, 10H).

ETAPA IV: A una disolución agitada de ácido (R)-2-terc-butoxi-carbonil-amino-3-metil-butírico (6,3 g, 29,1 mmol) en DMF (40 ml), se le agregó N,N'-diclohexil-carbodi-imida (6,0 g, 29,1 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se agregó una disolución de ((2R,3R,4R,5S,6S)-

3,4,5-tris-benciloxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-il)-metanol (4,0 g, 5,8 mmol) en DMF (20 ml), seguida por DMAP (360 mg, 2,9 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió mediante la adición de agua (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (80 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 4,5 g de éster (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-benciloxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-il)-metílico del ácido (R)-2-terc-butoxi-carbonil-amino-3-metil-butírico como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,12-1,17 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,90-1,92 (m, 1H), 2,59-2,63 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,77-3,95 (m, 5H), 4,15-4,18 (m, 5H), 4,26-4,40 (m, 4H), 4,61 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 4,85-4,93 (m, 3H), 6,52-6,59 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89-6,91 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 7H), 7,28-7,35 (m, 9H).

ETAPA V: A una disolución agitada de éster (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris-benciloxi-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-tetrahidro-piran-2-il)-metílico del ácido (R)-2-terc-butoxi-carbonil-amino-3-metil-butírico (4,5 g, 5,0 mmol) en acetato de etilo:metanol (mezcla de 1:4, 50 ml), se le agregó hidróxido de paladio (2,0 g). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 3,12 g de éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il)-metílico del ácido (R)-2-terc-butoxi-carbonil-amino-3-metil-butírico como un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,56 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,98-4,07 (m, 2H), 4,17 (s, 4H), 4,34 (dd, J = 11,6, 6,4 Hz, 1H), 4,43-4,46 (m, 1H), 6,53-6,58 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 3H).

ETAPA VI: A una disolución agitada de éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il)-metílico del ácido (R)-2-terc-butoxi-carbonil-amino-3-metil-butírico (2,8 g, 4,6 mmol) en metanol (30 ml), se le agregó HCl metanólico 3 N (30 ml), a temperatura ambiente. Después de someter a reflujo durante 2 horas, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo (50 ml), y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (15 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante HPLC de preparación, para dar 410 mg de éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il)-metílico del ácido (R)-2-amino-3-metil-butírico como un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,95-1,97 (m, 1H), 2,60 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 3,29-3,51 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 4,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 4H), 4,38-4,46 (m, 2H), 6,56-6,61 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 3H).

EM (ES) m/z 516,3 (M+1).

**Ejemplo 2: Síntesis de éster metílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il)-metílico del ácido carbónico**



ETAPA I: A una disolución agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol (intermediario 3, 890 mg, 2,1 mmol) en colidina (7 ml), se le agregó una disolución de cloroformato de metilo (0,21 ml, 2,5 mmol) en DCM (0,5 ml) a  $-40^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución helada de HCl al 10%, y se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron

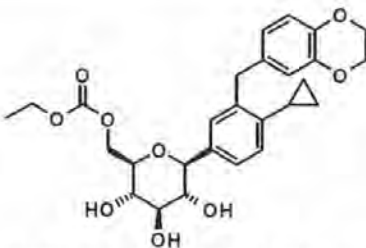
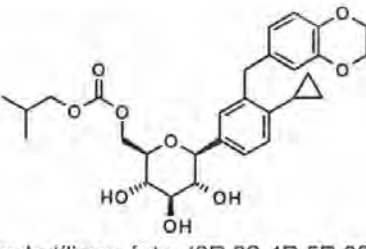
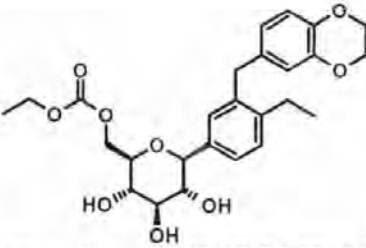


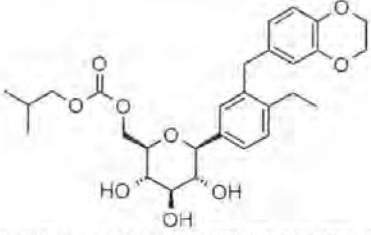
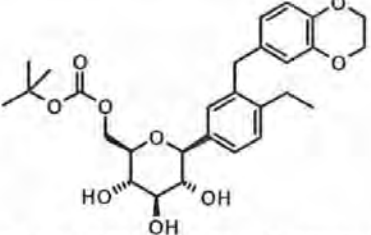
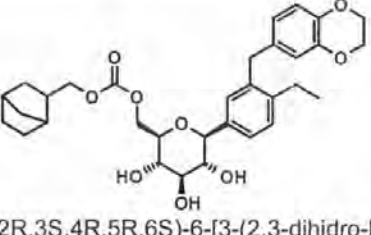

mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 1,1 g de éster metílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metílico del ácido carbónico como un sólido blanco.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,54 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 0,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,76-1,83 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,92-3,43 (m, 2H), 3,52 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,01-4,06 (m, 3H), 4,15 (s, 4H), 4,26 (dd, J = 11,2, 5,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,57-6,59 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H).

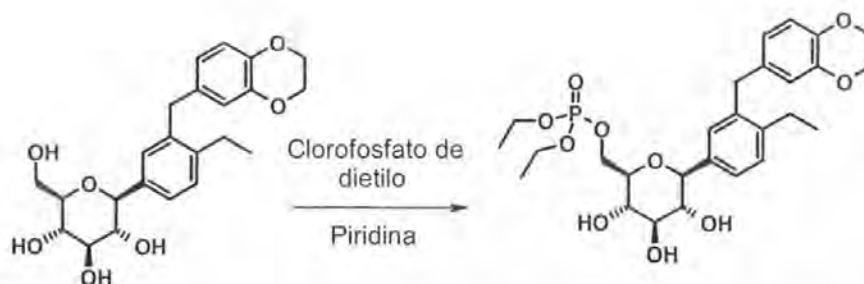
EM (ES) m/z 487,0 (M+1).

Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos para el ejemplo 2.

N.º de ej.	Estructura	Datos analíticos
2a	 <p>Éster etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metílico del ácido carbónico</p>	<p><math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0,53-0,57 (m, 2H), 0,81-0,85 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,79-1,82 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 3H), 3,52-3,58 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 3H), 4,13 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,17 (s, 4H), 4,27 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,59-6,62 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H).</p> <p>EM (ES) m/z 518,3 (M+18).</p>
2b	 <p>Éster isobutilico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metílico del ácido carbónico</p>	<p><math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 0,53-0,57 (m, 2H), 0,81-0,85 (m, 2H), 0,87 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,42-3,45 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,86 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 4H), 4,28 (dd, J = 11,6, 5,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 6,59-6,61 (m, 2H), 6,67-6,69 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H).</p> <p>EM (ES) m/z 529,3 (M+1), 546,3 (M+18).</p>
2c	 <p>Éster etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metílico del ácido carbónico</p>	<p><math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1,07 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,57 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 3,33-3,33 (m, 3H), 3,53-3,55 (m, 1H), 3,89 (d, J = 2 Hz, 2H), 4,07-4,15 (m, 3H), 4,16 (s, 4H), 4,28 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 6,54-6,58 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H).</p> <p>EM (ES) m/z 489,2 (M+1), 506,2 (M+18).</p>

N.º de ej.	Estructura	Datos analíticos
2d	 <p>Éster isobutilico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,88 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 6H), 1,06 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,87-1,91 (m, 1H), 2,56 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,42-3,45 (m, 2H), 3,54-3,57 (m, 1H), 3,85-3,88 (m, 4H), 4,08 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 4H), 4,29 (dd, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 6,54-6,57 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 3H). EM (ES) m/z 517,3 (M+1), 534,3 (M+18).</p>
2e	 <p>Éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico y éster terc-butílico del ácido carbónico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,56 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,51-3,52 (m, 1H), 3,89 (q, J = 3,4 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 4H), 4,20-4,23 (m, 1H), 4,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,55-6,57 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H). EM (ES) m/z 534,3 (M+1).</p>
2f	 <p>Éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico y éster biciclo-[2.2.1]-hept-2-il-metilico del ácido carbónico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,12-1,14 (m, 1H), 1,24-1,32 (m, 4H), 1,41-1,53 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 1H), 2,15-2,18 (m, 3H), 2,56 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54-3,57 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,94-3,99 (m, 1H), 4,07-4,09 (m, 2H), 4,17 (s, 4H), 4,29 (dd, J = 11,8, 5,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,55-6,58 (m, 2H), 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15-7,16 (m, 2H), 7,19-7,21 (m, 1H). EM (ES) m/z 586,3 (M+18).</p>
2g	 <p>Éster (S)-1-fenil-etilico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,56 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 4,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 4H), 4,30 (dd, J = 11,7, 5,8 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,65 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 6,55-6,57 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 4H), 7,24-7,32 (m, 4H). EM (ES) m/z 582,3 (M+18).</p>

**Ejemplo 3: Síntesis de éster dietílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido fosfórico**



5 A una disolución agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-metil-tetrahidropirano-3,4,5-triol (intermediario 2, 500 mg, 1,2 mmol) en piridina (5 ml), se le agregó clorofosfato de dietilo (0,27 ml, 1,9 mmol) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, la reacción se extinguió con la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y se purificaron mediante HPLC de preparación, para dar 220 mg de éster dietílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-il-metilico del ácido fosfórico como un sólido blanco.

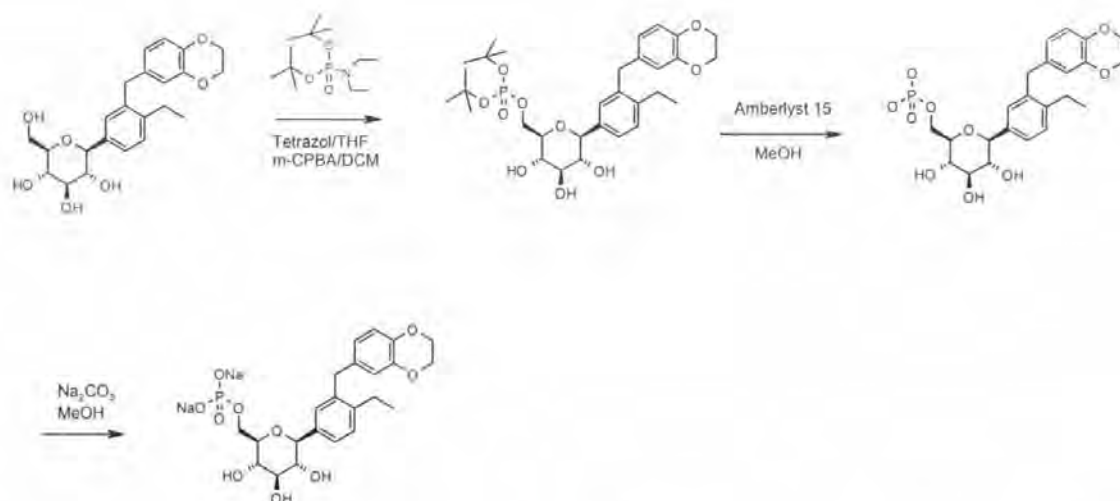
10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,07 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,15 (td  $J = 7,2, 1,2$  Hz, 3H), 1,22 (td,  $J = 6,8, 0,8$  Hz, 3H), 2,57 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,36-3,46 (m, 3H), 3,53-3,55 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,96-4,11 (m, 5H), 4,17 (s, 4H), 4,18-4,22 (m  $^1\text{H}$ ), 4,30-4,34 (m, 1H), 6,52 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,57 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H).

EM (ES)  $m/z$  553,3 (M+1).

15 El siguiente ejemplo se preparó empleando los procedimientos descritos para el ejemplo 3

Ejemplo No.	Estructura	Datos Analíticos
3a	<p>Éster dietílico de (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-il-metilico del ácido fosfórico</p>	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 0,53-0,57 (m, 2H), 0,81-0,86 (m, 2H), 1,15 (td $J = 6,8, 0,8$ Hz, 3H), 1,22 (td, $J = 6,8, 0,8$ Hz, 3H), 1,79-1,84 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 3H), 3,52-3,56 (m, 1H), 3,96-4,10 (m, 7H), 4,16 (s, 4H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 6,56-6,61 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H). EM (ES) $m/z$ 565,2 (M+1).

**Ejemplo 4:** Síntesis de la sal disódica de éster mono-((2R,3S,4R, 5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropirano-2-il-metilico) del ácido fosfórico



A una disolución agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-6-hidroxi-  
 5 metil-tetrahidro-pirano-3,4,5-triol (intermediario 2, 1,0 g, 2,4 mmol) en THF (15 ml), se le agregó una disolución de  
 éster di-terc-butílico del ácido dietil-fosforámico (780 mg, 3,12 mmol) en THF (5 ml) a 0°C, seguida por una  
 disolución de tetrazol (435 mg, 6,2 mmol) en DCM (12,5 ml). Después de agitar durante 5 minutos a la misma  
 temperatura, se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -40°C, y se  
 le agregó una disolución de m-CPBA (830 mg, 4,8 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma  
 temperatura durante 5 minutos, y entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió  
 10 hasta 0°C, y se extinguió mediante la adición de una disolución de bisulfito de sodio al 10% (5 ml). Esta se extrajo  
 con éter (10 ml, 3 veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y  
 se concentró para dar 700 mg de éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-  
 3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico y éster di-terc-butílico del ácido fosfórico.

A la disolución agitada de éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-  
 15 trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico de éster di-terc-butílico del ácido fosfórico (500 mg) en metanol (20 ml), se le  
 agregó resina de intercambio iónico Amberlyst 15 (250 mg), y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de  
 reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró, para  
 dar 300 mg de éster mono-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-  
 trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico) del ácido fosfórico. El material en crudo se absorbió para la siguiente reacción.

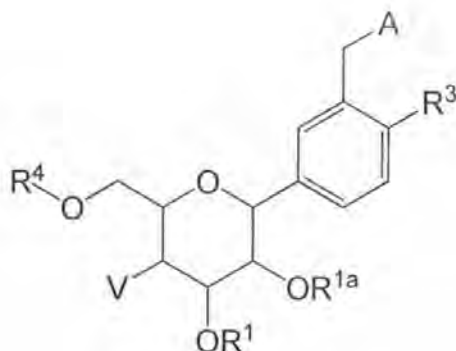
A una disolución de éster mono-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-  
 20 trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico) del ácido fosfórico (300 mg, 0,6 mmol) en metanol (5 ml), se le agregó una  
 disolución de bicarbonato de sodio 1 N (80 mg, 0,7 mmol) en agua. Después de agitar a temperatura ambiente  
 durante 2 horas, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con dietil éter. El  
 residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación, para dar 95 mg de la sal disódica de éster mono-  
 25 ((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-  
 metilico) del ácido fosfórico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,56 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,49 (t, J = 8,8 Hz,  
 1H), 3,81-3,88 (m, 3H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 4H), 4,20-4,25 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,67  
 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H).

EM (ES) m/z 497,1 (M+1) para el ácido fosfórico.

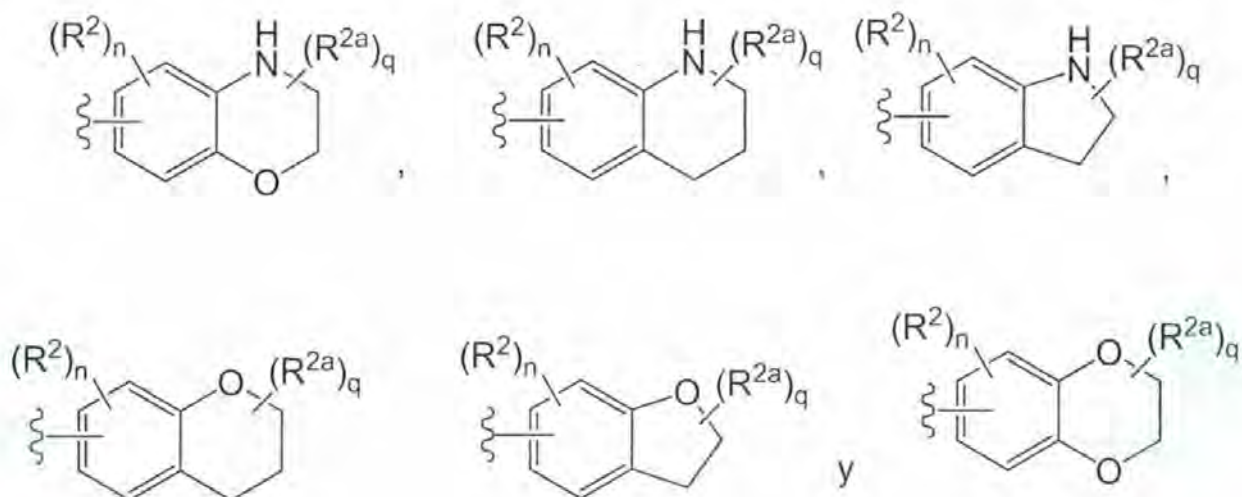
30 Las siguientes son otras realizaciones de la invención:

Realización 1: Un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A se selecciona del grupo que consiste en:



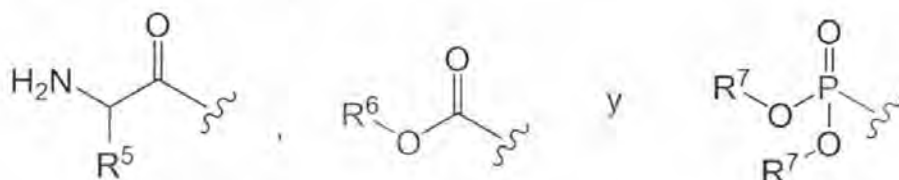
5 V es hidrógeno, halo u -OR<sup>1b</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)-arilo C<sub>6-10</sub>, y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup>, para cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

10 R<sup>3</sup> es halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, o halo-alcoxilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



R<sup>5</sup> es una cadena lateral de aminoácido;

15 R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3 a 10 miembros, (heterociclilo de 3 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup>, para cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>-alquilo

$C_{1-4}$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, (heterociclilo de 3 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ ;

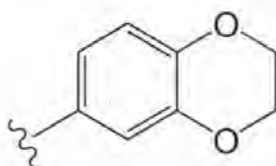
n es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1 ó 2.

- 5 Realización 2: El compuesto según la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0.

Realización 3: El compuesto según la realización 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 0.

- 10 Realización 4: El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es:



Realización 5: El compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que V es  $-OR^{1b}$ .

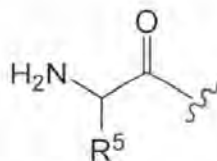
- 15 Realización 6: El compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ , y  $R^{1b}$  son hidrógeno.

Realización 7: El compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$ , o cicloalquilo  $C_{3,6}$ ,

Realización 8: El compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es etilo o ciclopropilo.

- 20 Realización 9: El compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es etilo.

Realización 10: El compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es

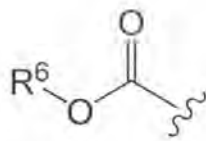


- 25 Realización 11: El compuesto según la realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es una cadena lateral de aminoácido que se produce de manera natural seleccionada del grupo que consiste en la cadena lateral de glicina, alanina, cisteína, asparagina, glutamina, ácido glutámico, arginina, ácido aspártico, histidina, lisina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, y valina.

- 30 Realización 12: El compuesto según la realización 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es la cadena lateral de valina.

Realización 13: El compuesto según la realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es una cadena lateral de aminoácido no habitual seleccionada del grupo que consiste en la cadena lateral de 3,5-dibromo-tirosina, 3,5-di-yodo-tirosina, gem-dimetil-glicina, hidroxilisina, ácido  $\alpha$ -amino-butírico, hidroxiprolina, lantionina, tiroxina, ornitina, y citrulina.

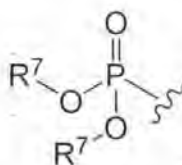
- 35 Realización 14: El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es



Realización 15: El compuesto según la realización 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$ , carbociclilo  $C_{3-8}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , o fenil-alquilo  $C_{1-4}$ .

5 Realización 16: El compuesto según la realización 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^6$  es metilo, etilo, isobutilo, terc-butilo, biciclo-[2.2.1]-heptan-2-il-metilo, o 1-fenil-etan-1-ilo.

Realización 17: El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es



10 Realización 18: El compuesto según la realización 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^7$ , para cada aparición, es independientemente hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$ .

Realización 19: El compuesto según la realización 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada  $R^7$  es etilo.

Realización 20: El compuesto según la realización 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada  $R^7$  es hidrógeno.

15 Realización 21: El compuesto según la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido (R)-2-amino-3-metil-butírico;

20 éster metílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster isobutilico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

25 éster etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster isobutilico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

30 éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico y éster terc-butílico del ácido carbónico;

éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico y éster biciclo-[2.2.1]-hept-2-il-metilico de ácido carbónico;

éster (S)-1-fenil-etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

35 éster dietílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-

tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido fosfórico;

éster dietílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido fosfórico;

5 éster mono-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico) del ácido fosfórico.

Realización 23: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 21, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

10 Realización 24: Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

Realización 25: Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes.

15 Realización 26: Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa en un sujeto, en la que la enfermedad o trastorno es síndrome metabólico, síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa disminuida, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, complicaciones diabéticas, un trastorno del peso corporal, obesidad, o una enfermedad relacionada con leptina.

20 Realización 27: El compuesto según la realización 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno es dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, o hipercoagulabilidad.

Realización 28: El uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 21, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de diabetes.

25 Realización 29: El uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada por el co-transportador de sodio-D-glucosa, en el que la enfermedad o trastorno es síndrome metabólico, síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa disminuida, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, complicaciones diabéticas, un trastorno del peso corporal, obesidad, o una enfermedad relacionada con leptina.

30 Realización 30: El uso de un compuesto según la realización 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno es dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiper-uricemia, o hipercoagulabilidad.

Realización 31: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 21, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico.

35 Realización 35: Una combinación farmacéutica, que comprende:

i) un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

ii) al menos un compuesto seleccionado de:

a) agentes anti-diabéticos,

b) agentes hipolipidémicos,

40 c) agentes contra la obesidad,

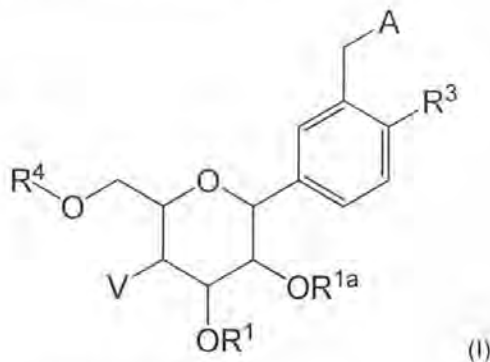
e) agentes contra la hipertensión,

f) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma.



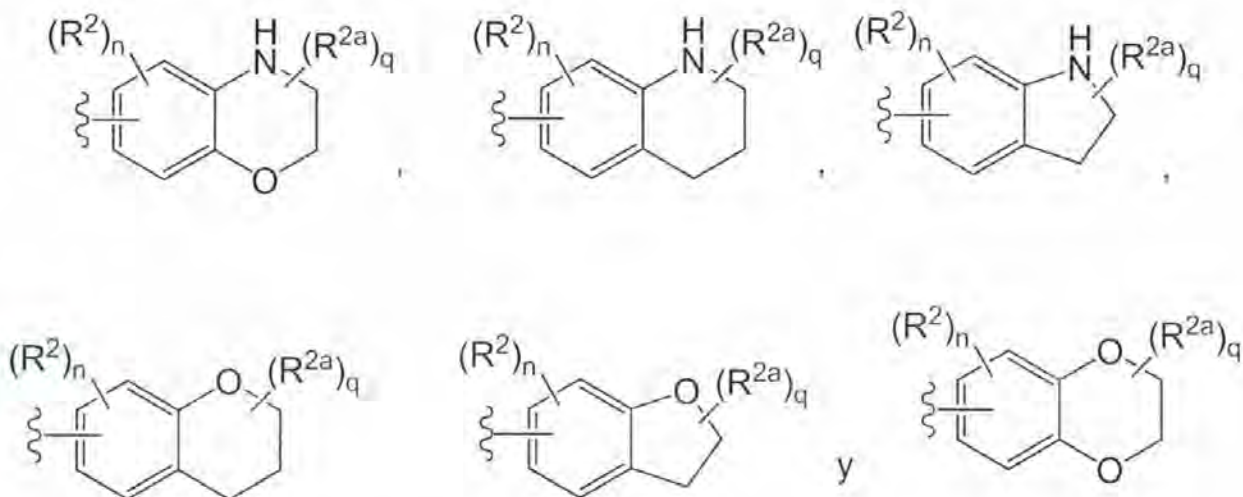
REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5. A se selecciona del grupo que consiste en:



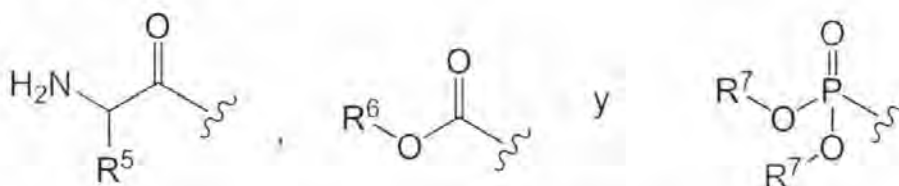
V es hidrógeno, halo u -OR<sup>1b</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)-arilo C<sub>6-10</sub>, y -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>;

10. R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup>, para cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, o halo-alcoxilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



15. R<sup>5</sup> es una cadena lateral de aminoácido que es una cadena lateral de aminoácido que se produce de manera natural seleccionada del grupo que consiste en la cadena lateral de glicina, alanina, cisteína, asparagina, glutamina, ácido glutámico, arginina, ácido aspártico, histidina, lisina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina,

treonina, triptófano, tirosina y valina; o una cadena lateral de aminoácido no habitual seleccionada del grupo que consiste en la cadena lateral de 3,5-dibromotirosina, 3,5-diiodotirosina, gem-dimetil-glicina, hidroxilisina, ácido  $\alpha$ -amino-butírico, hidroxiprolina, lantionina, tiroxina, ornitina y citrulina;

5  $R^6$  es un alquilo  $C_{1-6}$ , carbociclilo  $C_{3-10}$ , carbociclilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, (heterociclilo de 3 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^7$ , para cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , carbociclilo  $C_{3-10}$ , carbociclilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heterociclilo de 3 a 10 miembros, (heterociclilo de 3 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ ;

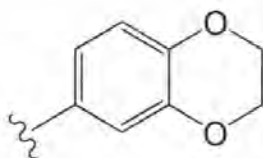
10 n es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1 ó 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es 0.

15 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es:



5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que V es  $-OR^{1b}$ .

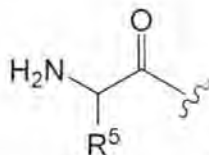
20 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ , y  $R^{1b}$  son hidrógeno.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-4}$ , o cicloalquilo  $C_{3-6}$ .

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es etilo o ciclopropilo.

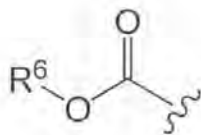
25 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es etilo.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es:



30 11. Compuesto según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es una cadena lateral de valina.

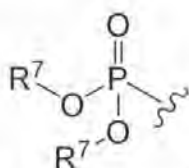
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es:



13. Compuesto según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, carbocíclico C<sub>3-8</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, o fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>.

5 14. Compuesto según la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>6</sup> es metilo, etilo, isobutilo, terc-butilo, biciclo-[2.2.1]-heptan-2-il-metilo, o 1-fenil-etan-1-ilo.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> es:



10 16. Compuesto según la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>7</sup>, para cada aparición, es independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub>.

17. Compuesto según la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R<sup>7</sup> es etilo.

18. Compuesto según la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R<sup>7</sup> es hidrógeno.

15 19. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido (R)-2-amino-3-metil-butírico;

20 éster metílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster isobutilico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

25 éster etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster isobutilico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

30 éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico y éster terc-butílico del ácido carbónico;

éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico y éster biciclo-[2.2.1]-hept-2-il-metilico del ácido carbónico;

éster (S)-1-fenil-etílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahydro-piran-2-il-metilico del ácido carbónico;

35 éster dietílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-

tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido fosfórico;

éster dietílico y éster (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-ciclopropil-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico del ácido fosfórico;

5 éster mono-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-4-etil-fenil]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-il-metilico) del ácido fosfórico.

20. Composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 21. Combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

15 23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes.

20 24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, mediada por el cotransportador de sodio-D-glucosa, en el que la enfermedad o trastorno es síndrome metabólico, síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa disminuida, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, complicaciones diabéticas, un trastorno del peso corporal, obesidad, o una enfermedad relacionada con leptina.

25. Compuesto según la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno es dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, o hipercoagulabilidad.

25 26. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico.

27. Combinación farmacéutica, que comprende:

30 i) un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

ii) al menos un compuesto seleccionado de:

a) agentes anti-diabéticos,

b) agentes hipolipídemicos,

c) agentes contra la obesidad,

35 d) agentes contra la hipertensión,

e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma.