



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 231**

51 Int. Cl.:
C07H 19/04 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07791887 .8**
96 Fecha de presentación : **27.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2049557**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **Derivados de 1-(d-glicopiranosil)-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4-halógeno indol y su uso como inhibidores de SGLT.**

30 Prioridad: **27.07.2006 US 820604 P**
23.01.2007 US 886178 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

73 Titular/es:
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
2-6-18, Kitahama
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es: **Nomura, Sumihiro y**
Sakamaki, Shigeki

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 231 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 1-(d-glicopiranosil)-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4-halógeno indol y su uso como inhibidores de sglT

CAMPO TECNICO.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol que tienen actividad como inhibidores de transportadores de glucosa dependientes del sodio (SGLT: Sodium-dependent Glucose Transporter) que se encuentran en el intestino o el riñón.

TÉCNICA DE BASE.

10 La terapia dietética y la terapia de ejercicio son esenciales en el tratamiento de la diabetes mellitus. Cuando estas terapias no controlan suficientemente las condiciones de los pacientes, se usa la insulina o agentes anti-diabéticos. Los ejemplos de agentes anti-diabéticos incluyen, en el momento actual, biguanidas, sulfonilureas, agentes sensibilizadores de la insulina e inhibidores de la α -glucosidasa. Sin embargo, estos agentes anti-diabéticos tienen varios efectos secundarios. Por ejemplo, las biguanidas causan acidosis láctica, las sulfonilureas causan una hipoglucemia significativa, los agentes sensibilizadores de la insulina causan edema e insuficiencia cardiaca, y los inhibidores de la α -glucosidasa causan distensión abdominal y diarrea. Bajo estas circunstancias, se desean nuevos fármacos anti-diabéticos que eliminen estos efectos secundarios.

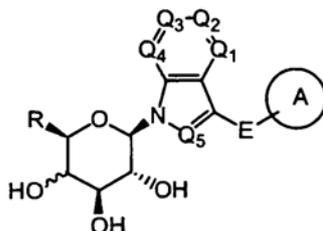
15 Recientemente, se ha publicado que la hiperglucemia interviene en la aparición y el progreso de la diabetes mellitus. Esta teoría se denomina teoría de la toxicidad de la glucosa. Concretamente, la hiperglucemia crónica conduce a la disminución de la secreción de insulina y de la sensibilidad de la insulina, el nivel de glucosa en plasma se eleva y, como consecuencia de ello, la diabetes mellitus se auto-empeora [véase *Diabetologia*, vol. 28, p. 119 (1985); *Diabetes Care*, vol. 13, p. 610 (1990), etc.]. Basándose en esta teoría, se espera que la normalización del nivel de glucosa en el plasma interrumpa el ciclo de auto-empeoramiento anteriormente mencionado y pueda conseguirse la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.

20 Se considera que un método para el tratamiento de la hiperglucemia es excretar una cantidad en exceso de glucosa directamente en la orina, para que la concentración de glucosa en la sangre pueda normalizarse. Por ejemplo, inhibiendo los transportadores de glucosa dependientes del sodio que están presentes en el túbulo renal convolucionado proximal, se inhibe la reabsorción de glucosa en el riñón, con lo que puede favorecerse la excreción de glucosa en la orina y puede reducirse el nivel de glucosa en la sangre. De hecho, se ha confirmado que mediante la administración subcutánea continuada de un inhibidor de SGLT, la florizina, a modelos diabéticos animales, puede normalizarse el nivel de glucosa en la sangre de los mismos, y que, manteniendo normal el nivel de glucosa en la sangre durante un tiempo prolongado, pueden mejorarse la secreción de insulina y la resistencia a la insulina [véanse *Journal of Clinical Investigation*, vol. 79, p. 1510 (1987); *ibid.*, vol. 80, p. 1037 (1987); *ibid.*, vol. 87, p. 561 (1991), etc.].

25 Además, tratando modelos animales diabéticos con un inhibidor de SGLT durante un tiempo prolongado se mejora la respuesta de secreción de insulina y la sensibilidad de la insulina de los modelos animales sin incurrir en ningún efecto adverso en el riñón o en el desequilibrio de los niveles de electrolitos en la sangre y, como consecuencia de ello, se previene la aparición y el progreso de la nefropatía diabética y la neuropatía diabética [véanse *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, p. 5311 (1999); *British Journal of Pharmacology*, vol. 132, p. 578 (2001), etc.].

30 En vista de lo anterior, es de esperar que los inhibidores de SGLT mejoren la secreción de insulina y la resistencia a la insulina disminuyendo el nivel de glucosa en la sangre en pacientes diabéticos, y prevengan la aparición y el progreso de la diabetes mellitus y complicaciones diabéticas.

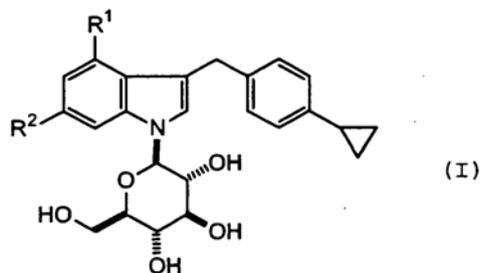
40 El documento WO 2006/035796 describe compuestos heterocíclicos de N- β -D-glicopiranosil que contienen nitrógeno, de la fórmula siguiente:



Los compuestos anteriores se describen como inhibidores de SGLT1 y/o SGLT2 y son útiles para la prevención o el tratamiento de la diabetes y enfermedades relacionadas con ella.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol de fórmula (I), o una sal de los mismos aceptable farmacéuticamente:



en la que R¹ es flúor o cloro, y R² es hidrógeno o flúor.

10 Los compuestos de fórmula (I) poseen actividad como inhibidores de SGLT que se encuentra en el intestino y el riñón de los mamíferos, y son útiles en el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus y complicaciones diabéticas tales como la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, y el retardo de cicatrización de las heridas, y enfermedades relacionadas.

15 Las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o una sal con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, etc.; o una sal con un aminoácido de carácter ácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

Además, las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de fórmula (I) incluyen una sal intramolecular, hidrato, solvato o forma polimórfica de los mismos.

20 En una realización preferible de la presente invención, R² es hidrógeno.

Como resto indol es preferible 4-fluoroindol (es decir, R¹ es flúor y R² es hidrógeno), 4-cloroindol (es decir, R¹ es cloro y R² es hidrógeno), o 4,6-difluoroindol (es decir, R¹ y R² son ambos flúor).

Un compuesto preferible de la presente invención se elige entre el grupo siguiente:

4-cloro-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil) indol,

25 3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil) indol,

4-cloro-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-6-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil) indol, y

3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4,6-difluoro-1-(β-D-glucopiranosil) indol;

o una sal de los mismos aceptable farmacéuticamente.

30 La característica de los presentes compuestos es la combinación de un grupo p-ciclopropilfenilmetilo en la posición 3 del anillo de indol y un átomo de halógeno (en particular flúor o cloro) en la posición 4.

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de los transportadores de glucosa dependientes del sodio, y muestran un excelente efecto de reducción de la glucosa en la sangre.

Los compuestos de la presente invención demuestran tener también unas características favorables en efectos secundarios y/o viabilidad comercial.

- 5 Es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento, la prevención o el retraso del progreso o la aparición de la diabetes mellitus (diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (tal como la retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), hiperglucemia postprandial, retraso en la cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles de ácidos grasos en sangre elevados, niveles de glicerol en sangre elevados, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, aterosclerosis, o hipertensión.
- 10 Los compuestos de la presente invención o una sal de los mismos aceptable farmacéuticamente pueden ser administrados bien sea por vía oral o bien por vía parenteral, y pueden ser usados en forma de un preparado farmacéutico adecuado. Los preparados farmacéuticos adecuados para administración oral incluyen, por ejemplo, preparados sólidos tales como comprimidos, gránulos, cápsulas, y polvos, o preparados en solución, preparados en suspensión, preparados en emulsión, y similares. Los preparados farmacéuticos adecuados para administración parenteral incluyen, por ejemplo, supositorios; preparados para inyección o preparados para infusión intravenosa, usando agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa; y preparados para inhalación.
- 15 Las presentes composiciones farmacéuticas contendrán, por unidad de dosificación, p. ej. comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada y similares, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal (preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; y, más preferentemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) de ingrediente activo, y pueden administrarse a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día (preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día y más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día). El método para tratar un trastorno descrito en la presente invención puede también llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos que se definen en el presente texto y un vehículo aceptable farmacéuticamente. La forma de dosificación contendrá de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; y, más preferentemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) del ingrediente activo, y puede estar constituida de cualquier forma adecuada para el modo de administración elegido. Las dosis, sin embargo, pueden variarse dependiendo de las vías de administración, las necesidades de los sujetos, la gravedad de la condición que se esté tratando y el compuesto que se emplee. Puede emplearse la administración diaria o bien la dosificación post-periódica.
- 20 25 30 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados, si es necesario, en combinación con uno o más de otros agentes anti-diabéticos, agentes antihiperglucémicos y/o agentes para el tratamiento de otras enfermedades. Los presentes compuestos y estos otros agentes pueden ser administrados en la misma forma de dosificación, o en una forma de dosificación oral distinta o por inyección.
- 35 Los ejemplos de los otros agentes anti-diabéticos y agentes anti-hiperglucémicos incluyen insulina, secretagogos de la insulina, sensibilizadores de la insulina, u otros agentes antidiabéticos que tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición de SGLT. Específicamente, son ejemplos de estos agentes las biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de α -glucosidasa, agonistas de PPAR γ (p. ej., compuestos de tiazolidindiona), agonistas de PPAR α / γ duales, agonistas de PPAR β , inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4), mitiglinida, nateglinida, repaglinida, insulina, péptido 1 similar al glucagón (glucagon-like peptide-1: GLP-1) y sus agonistas de receptor, PTP1B inhibidores, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, moduladores de RXR, inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa, agonistas/antagonistas de GPR40, agonistas de GPR119, agonistas de GPR120, activadores de la glucocinasa (GK), e inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBPasa).
- 40 Los ejemplos de agentes para el tratamiento de otras enfermedades incluyen agentes antiobesidad, agentes anti-hipertensores, agentes anti-agregantes plaquetarios, agentes anti-aterosclerosis y agentes hipolipidémicos.
- 45 Los agentes anti-obesidad que pueden ser empleados opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen agonistas adrenérgicos β_3 , inhibidores de la lipasa, inhibidores de la reabsorción de la serotonina (y la dopamina), fármacos beta receptores de la hormona del tiroides, agentes anoréxicos, antagonistas de NPY, análogos de leptina, agonistas de MC4 y antagonistas de CB1.
- 50 Los agentes anti-agregantes plaquetarios que pueden ser empleados opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen abciximab, ticlopidina, eptifibatida, dipiridamol, aspirina, anagrelida, tirofiban y clopidogrel.
- 55 Los agentes anti-hipertensores que pueden ser empleados opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de ACE, antagonistas del calcio, alfa-bloqueantes, diuréticos, agentes de acción central, antagonistas de angiotensina-II, beta-bloqueantes, inhibidores de renina e inhibidores de vasopectidasa.

5 Los agentes hipolipidémicos que pueden ser empleados opcionalmente en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de MTP, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, inhibidores de la escualeno epoxidasa, derivados de ácido fibrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de cotransportador ileal de Na^+ /ácidos biliares, reguladores por exceso de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácidos biliares, ácido nicotínico y derivados del mismo, inhibidores de CETP, y reguladores por exceso de ABC A1.

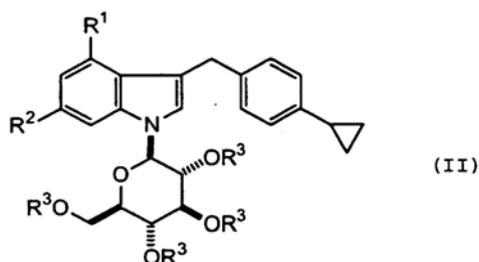
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados en combinación con agentes para el tratamiento de complicaciones diabéticas, si es necesario. Estos agentes incluyen, por ejemplo, inhibidores de PKC, inhibidores de aldosa reductasa, y/o inhibidores de ACE.

10 Los diversos agentes descritos anteriormente pueden ser empleados en la misma forma de dosificación con compuestos de fórmula (I) o en formas de dosificación diferentes, en dosis y regímenes que se conocen en la técnica de un modo general.

La dosificación de esos agentes puede variar, por ejemplo, de acuerdo con la edad, el peso corporal, la condición o estado de los pacientes, la vía de administración, y la forma de dosificación.

15 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía oral a especies de mamíferos, entre las que se incluyen los seres humanos, monos, y perros, en la forma de dosificación de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos o polvo, o pueden ser administradas por vía parenteral en forma de preparado para inyección, o por vía intranasal, o en forma de parche transdérmico.

20 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención o una sal de los mismos aceptable farmacéuticamente, pueden ser preparados mediante la desprotección de compuestos de fórmula (II):



en la que R^3 es un grupo protector para un grupo hidroxilo, y los otros símbolos son los mismos que se definieron antes, seguida por la conversión del compuesto resultante en una sal aceptable farmacéuticamente, si se desea.

Se considera que los compuestos de fórmula (II) son nuevos y forman otro aspecto de esta invención.

25 En los compuestos de fórmula (II), el grupo protector para un grupo hidroxilo puede ser elegido entre grupos protectores convencionales para un grupo hidroxilo, y entre los ejemplos de tal grupo protector se incluyen el grupo bencilo, alcanóilo tal como acetilo, y alquilsililo tal como trimetilsililo, trietilsililo y t-butildimetilsililo. Además, el grupo protector para un grupo hidroxilo puede formar acetal o sililacetal junto con grupos hidroxilo adyacentes. Los ejemplos de tal grupo protector incluyen un grupo alquilideno tal como isopropilideno y sec-butilideno, un grupo benzilideno, y un grupo dialquilsilileno tal como el grupo di-terc-butilsilileno. Preferentemente, R^3 es un alcanóilo, tal como el acetilo.

La desprotección puede llevarse a cabo de acuerdo con el tipo de grupo protector que se ha de eliminar, y pueden usarse para la desprotección métodos convencionales tales como reducción, hidrólisis, tratamiento con un ácido, y tratamiento con un fluoruro.

35 Por ejemplo, cuando se ha de eliminar un grupo bencilo, la desprotección puede llevarse a cabo mediante (1) reducción catalítica usando un catalizador de paladio (p. ej., paladio-carbono e hidróxido de paladio) bajo atmósfera de hidrógeno, en un disolvente inerte adecuado (p. ej., metanol, alcohol etílico, y acetato de etilo); (2) tratamiento con un agente desalquilante tal como tribromuro de boro, tricloruro de boro, complejo de tricloruro de boro y dimetilsulfuro, o yodotrimetilsilano en un disolvente inerte (p. ej., diclorometano); o (3) tratamiento con un alquiltiol tal como etanotiol en presencia de un ácido de Lewis (p. ej., complejo trifluoruro de boro y dietil éter) en un disolvente inerte adecuado (p. ej., diclorometano).

40 Cuando un grupo protector es eliminado mediante hidrólisis, dicha hidrólisis puede llevarse a cabo tratando los compuestos de fórmula (II) con una base (p. ej., hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, metóxido

sódico, y etóxido sódico) en un disolvente inerte adecuado (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, metanol, alcohol etílico, y agua).

5 El tratamiento ácido puede llevarse a cabo tratando los compuestos de fórmula (II) con un ácido (p. ej., ácido clorhídrico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido metanosulfónico, y ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado (p. ej., metanol, y alcohol etílico).

En el caso del tratamiento con fluoruro, este puede llevarse a cabo tratando los compuestos de fórmula (II) con un fluoruro (p. ej., fluoruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno - piridina, fluoruro de tetrabutil-amonio, etc.) en un disolvente inerte adecuado (p. ej., ácido acético, alcoholes (metanol, alcohol etílico, etc.), acetonitrilo, y tetrahidrofurano).

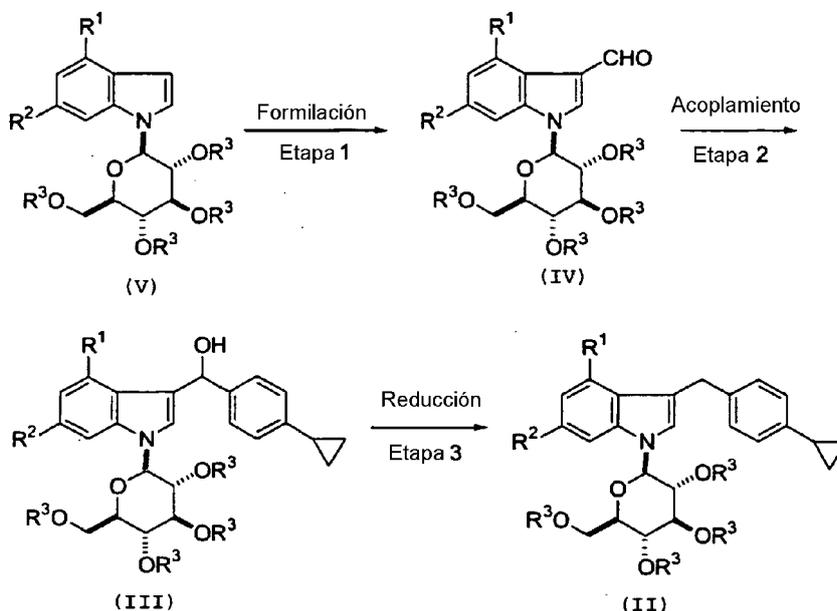
10 La reacción de desprotección puede llevarse a cabo preferentemente a una temperatura baja, a temperatura ambiente o a temperatura alta, por ejemplo, de 0°C a 50°C, más preferentemente de 0°C a la temperatura ambiente.

Los compuestos de la presente invención así obtenidos pueden ser aislados y purificados mediante un método convencional bien conocido en el campo de la síntesis orgánica, tal como recristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, y similares.

15 Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados de acuerdo con etapas descritas en el Esquema 1 o en el Esquema 2.

20 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales. Para una descripción general de los grupos protectores y de su uso, véase T. W. Greene et al., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1999. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa subsiguiente usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 1



25 (En el esquema anterior, los símbolos son los mismos que se definieron antes.)

Etapa 1:

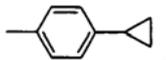
Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados mediante formilación de los compuestos de fórmula (V) con un reactivo de Vilsmeier o α,α -diclorometil metil éter/tetracloruro de titanio.

30 El reactivo de Vilsmeier puede ser preparado de una manera convencional que es bien conocida en el técnica, por ejemplo a partir de dimetilformamida o N-metilformanilida/ oxiclóruo de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida o dicloroetano a temperatura ambiente o temperatura elevada, por ejemplo, de 25°C a 80°C.

Etapa 2:

- 5 Los compuestos de fórmula (III) pueden ser preparados por acoplamiento de los compuestos de fórmula (IV) con ArLi, ArMgBr, ArZnBr, Ar(Me)₂LiZn o ArB(OH)₂, en donde Ar es la fórmula siguiente:



La reacción de acoplamiento de los compuestos (IV) con ArLi, ArMgBr, ArZnBr o Ar(Me)₂LiZn puede llevarse a cabo típicamente en un disolvente adecuado que sea un disolvente orgánico inerte tal como dietil éter, tetrahidrofurano, o 1,4-dioxano, a temperatura ambiente o reducida, por ejemplo de -78°C a 25°C.

- 10 La reacción de acoplamiento de los compuestos (IV) con ArB(OH)₂ puede llevarse a cabo típicamente en presencia de un catalizador tal como (acetilacetonato)dicarbonilrodio(I) o hidroxil-(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) dímero y un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o tri-terc-butyl-fosfina en un disolvente adecuado que sea un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano y 1,4-dioxano, a temperatura ambiente o elevada, por ejemplo de 25°C a 100°C.

15 Etapa 3:

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados reduciendo los compuestos de fórmula (III).

La reducción de los compuestos (III) puede llevarse a cabo mediante el tratamiento con un reactivo de silano o un borohidruro en presencia de un ácido en un disolvente adecuado, o sin disolvente.

- 20 Los ejemplos del ácido incluyen un ácido de Lewis tal como complejo de trifluoruro de boro y dietil éter y tetracloruro de titanio, y un ácido orgánico fuerte tal como ácido trifluoroacético, y ácido metanosulfónico.

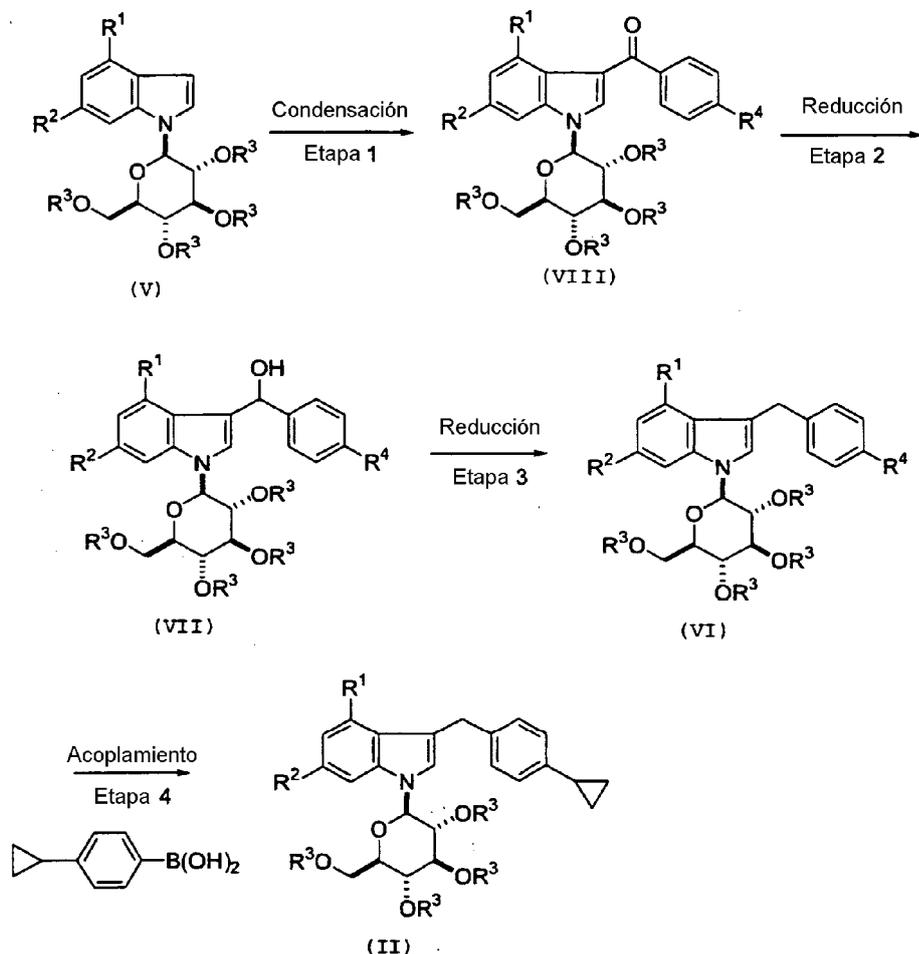
Los ejemplos de reactivo de silano incluyen trialquilsilanos tales como trietilsilano, triisopropilsilano.

Los ejemplos de borohidruros incluyen borohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico.

- 25 El disolvente puede ser elegido entre cualquiera que no perturbe la reacción, y los ejemplos de disolvente incluyen acetonitrilo, alcanos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo y dicloroetano), y una mezcla de estos disolventes.

La reducción puede llevarse a cabo a una temperatura reducida o a temperatura ambiente, por ejemplo de -30°C a 25°C.

Esquema 2:



(En el esquema anterior, R⁴ es bromo o yodo, y los otros símbolos son los mismos que se definieron antes.)

Etapa 1:

- 5 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser preparados condensando los compuestos de fórmula (V) con R⁴-C₆H₄-COCl, en la que R⁴ es igual que como se definió anteriormente.

La condensación puede llevarse a cabo de acuerdo con la acilación de Friedel-Crafts bien conocida en la técnica, en un disolvente adecuado en presencia de un ácido de Lewis.

- 10 Los ejemplos de ácido de Lewis incluyen cloruro de aluminio, complejo de trifluoruro de boro•dietiléter, cloruro de estaño (IV), y tetracloruro de titanio.

El disolvente puede ser elegido entre cualquiera que no perturbe la reacción de Friedel-Crafts, y entre los ejemplos de disolvente se incluyen alcanos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorometano y dicloroetano.

- 15 La reacción puede llevarse a cabo a temperatura reducida, temperatura ambiente o temperatura elevada, por ejemplo de -30°C a 60°C.

Etapa 2:

Los compuestos de fórmula (VII) pueden ser preparados reduciendo los compuestos de fórmula (VIII).

La reducción puede llevarse a cabo tratando el compuesto (VIII) con un agente reductor en un disolvente adecuado.

Los ejemplos de agente reductor incluyen borohidruros (p. ej., borohidruro sódico con o sin cloruro de cerio (III) heptahidrato, triacetoxiborohidruro sódico) e hidruros de aluminio (p. ej. hidruro de aluminio y litio, e hidruro de diisobutil aluminio).

- 5 El disolvente puede ser elegido entre cualquiera que no perturbe la reacción y los ejemplos de disolvente incluyen éteres (p. ej. tetrahidrofurano, dietil éter, dimetoxietano, y dioxano), alcoholes (p. ej., metanol, alcohol etílico y 2-propanol) y una mezcla de estos disolventes.

La reacción de reducción puede llevarse a cabo a temperatura reducida o a temperatura ambiente, por ejemplo de -30°C a 25°C .

Etapa 3:

- 10 Los compuestos de fórmula (VI) pueden ser preparados mediante la reducción de los compuestos de fórmula (VII).

La reducción de los compuestos (VII) puede llevarse a cabo de acuerdo con el Esquema 1, Etapa 3.

Etapa 4:

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados mediante el acoplamiento de los compuestos de fórmula (VI) con ciclopropil-B(OH)₂.

- 15 La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo por un método de acoplamiento de arilo convencional, p. ej. el método de acoplamiento de Suzuki (para referencias véanse: Suzuki et al., *Synth. Commun.* 11:513 (1981); Suzuki, *Pure and Appl. Chem.* 57: 1749-1758 (1985); Suzuki et al., *Chem. Rev.* 95:2457-2483 (1995); Shieh et al., *J. Org. Chem.* 57: 379-381 (1992); Martin et al., *Acta Chemica Scandinavica* 47: 221-230 (1993); Wallace et al., *Tetrahedron Lett.* 43: 6987-6990 (2002) y Molander et al., *J. Org. Chem.* 68: 4302-4314 (2003)).

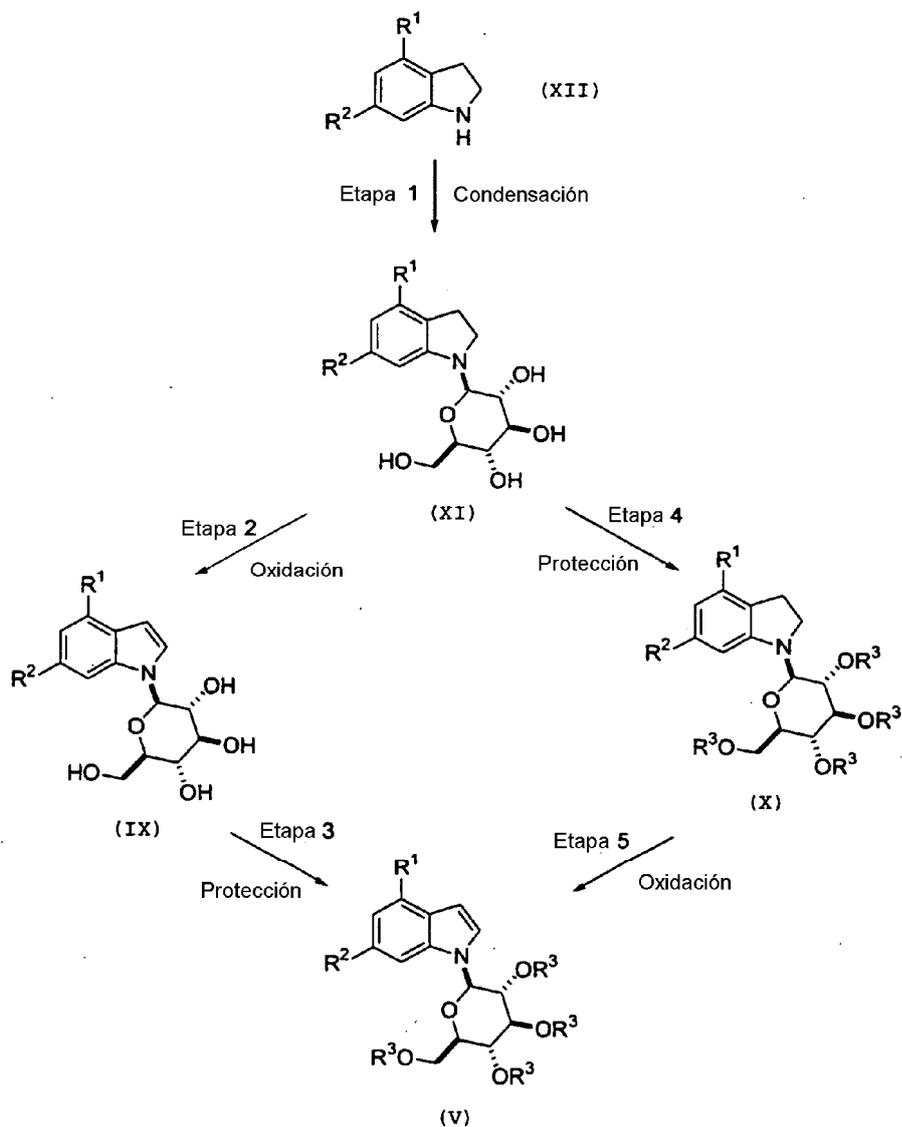
- 20 La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de Pd y una base, con o sin un ligando y un aditivo, en un disolvente adecuado.

- 25 Ejemplos de catalizador de Pd son tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0), acetato de paladio (II), bis(acetonitrilo) dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, aducto de tris(dibenciliden-acetona) dipaladio (0)-cloroformo y cloruro de paladio (II). Los ejemplos de la base incluyen carbonatos de metal alcalino (p. ej. carbonato potásico, carbonato sódico y bicarbonato sódico), fosfatos de metal alcalino (p. ej. fosfato potásico tribásico, fosfato sódico e hidrógeno-fosfato sódico), bases orgánicas (p. ej. N,N-diisopropiletilamina) y fluoruros de metal alcalino (p. ej. fluoruro de cesio y fluoruro potásico). Los ejemplos de ligando incluyen triciclohexilfosfina y tri(o-tolil)fosfina. Los ejemplos de aditivo incluyen yoduro de cobre (I).

- 30 El disolvente puede ser elegido entre cualquiera que no perturbe la reacción de acoplamiento, y son ejemplos de disolvente los hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno y tolueno), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, y 1,4-dioxano), amidas (p. ej. dimetilformamida, dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y N-metilpirrolidona), alcoholes (metanol, alcohol etílico, y 2-propanol), agua, y una mezcla de estos disolventes.

- 35 La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperatura elevada, por ejemplo de 25°C a 150°C , preferentemente de 80°C a 150°C .

Los compuestos de partida de fórmula (V) pueden ser preparados de acuerdo con el esquema siguiente:



(En el esquema anterior, los símbolos son los mismos que se definieron antes).

Etapa 1:

- 5 Los compuestos de fórmula (XI) pueden ser preparados condensando los compuestos de fórmula (XII) con D-glucosa. La reacción de condensación se lleva a cabo típicamente en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, agua y alcoholes (p. ej. metanol, alcohol etílico y 1-propanol), con o sin catalizadores, tal como cloruro amónico y ácido acético, a temperatura ambiente o elevada.

Etapa 2:

- 10 Los compuestos de fórmula (IX) pueden ser preparados mediante la oxidación de los compuestos de fórmula (XI). La reacción de oxidación puede llevarse a cabo típicamente en presencia de un reactivo oxidante tal como paladio sobre carbón, tetracloro-1,4-benzoquinona (cloranil), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) o sal de etilenbis(salicilimina) cobalto(II) en un disolvente adecuado tal como éteres (p. ej., dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano), alcanos halogenados (p. ej. diclorometano, cloroformo, y 1,2-dicloroetano), agua y una mezcla de estos disolventes a temperatura ambiente o temperatura reducida.

15 Etapa 3:

- Los compuestos de fórmula (V) pueden ser preparados protegiendo grupos hidroxilo de los compuestos de fórmula (IX). El grupo protector para los grupos hidroxilo puede ser elegido entre aquellos que se usan convencionalmente

como grupos protectores para un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupo protector para un grupo hidroxilo incluyen el grupo alcanoilo (p. ej. acetilo), el grupo arilalquilo (p. ej. benzilo, toliilo y anisilo), el grupo alquilsililo (p. ej., trimetilsililo, t-butildimetilsililo y trietilsililo). La protección puede llevarse a cabo por métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene et al., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1999.

5

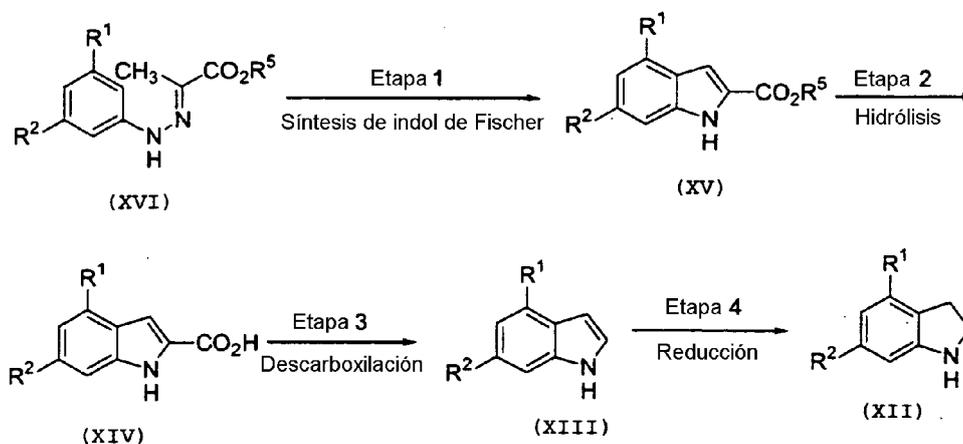
Etapa 4:

Los compuestos de fórmula (X) pueden ser preparados protegiendo grupos hidroxilo de los compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la Etapa 3.

Etapa 5:

10 Los compuestos de fórmula (V) pueden ser también preparados mediante la oxidación de los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con la Etapa 2.

Los compuestos de fórmula (XII) pueden ser preparados de acuerdo con el esquema siguiente:



(En el esquema anterior, R⁵ es alquilo, y los otros símbolos son los mismos que se definieron antes.)

15 Etapa 1:

Los compuestos de fórmula (XV) pueden ser preparados mediante la ciclización de los compuestos de fórmula (XVI). La reacción de ciclización puede llevarse a cabo de acuerdo con la síntesis de indoles de Fischer bien conocida en la técnica (véase: Chem. Rev., 63, 373, 1963). Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente adecuado tal como alcoholes (p. ej. metanol y alcohol etílico) e hidrocarburos (p. ej. tolueno, nitrobenzono), o sin disolvente, con un ácido tal como un ácido de Lewis (p. ej. cloruro de zinc), ácido inorgánico (p. ej. ácido clorhídrico y ácido polifosfórico) y ácido orgánico (p. ej. ácido acético y ácido trifluoroacético), a temperatura elevada.

20

Etapa 2:

Los compuestos de fórmula (XIV) pueden ser preparados hidrolizando los compuestos de fórmula (XV). La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo típicamente en un disolvente adecuado tal como agua, alcoholes (p. ej., metanol y alcohol etílico) y éteres (p. ej., dioxano y tetrahidrofurano) con una base tal como los hidróxidos de metal alcalino (p. ej. hidróxido de litio, hidróxido potásico e hidróxido sódico), a temperatura reducida, ambiente o elevada.

25

Etapa 3:

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden ser preparados mediante la descarboxilación de los compuestos de fórmula (XIV). La descarboxilación puede llevarse a cabo típicamente en un disolvente adecuado tal como quinoleína, con un catalizador tal como cobre, a temperatura elevada.

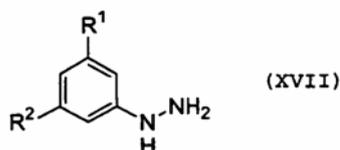
30

Etapa 4:

Los compuestos de fórmula (XII) pueden ser preparados mediante la reducción de los compuestos de fórmula (XIII). La reacción de reducción puede llevarse a cabo típicamente en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo,

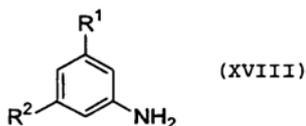
5 alcanos halogenados (p. ej. diclorometano y dicloroetano) y éteres (p. ej. dietil éter, tetrahidrofurano y dioxano), con un agente reductor tal como trietilsilano, borohidruro de zinc, complejo de borano-trimetilamina, complejo de borano-morfolina y cianoborohidruro sódico en presencia de un ácido, incluyendo un ácido de Lewis tal como ácido trifluoroacético, complejo trifluoruro de boro-dietil éter, ácido clorhídrico y ácido acético, a temperatura ambiente o elevada.

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden ser preparados condensando compuestos de fórmula (XVII):



10 en la que los símbolos son los mismos que se definieron antes, con $\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{R}^5$ en la que R^5 es como se ha definido anteriormente. La reacción de condensación puede llevarse a cabo típicamente en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, alcanos halogenados (p. ej. diclorometano y cloroformo) y éteres (p. ej. dioxano), agua y alcoholes (p. ej. metanol, alcohol etílico y 1-propanol), con o sin una base (p. ej. acetato sódico y acetato potásico) o un ácido (p. ej. ácido clorhídrico y ácido acético), a temperatura ambiente o elevada.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVI) pueden ser preparados (1) haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XVIII):



15 en la que los símbolos son como se definieron anteriormente, con nitrito sódico en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como agua y alcoholes (p. ej. metanol y alcohol etílico) a temperatura ambiente o reducida, para dar una sal arildiazonio correspondiente, y (2) condensando la sal arildiazonio con $\text{CH}_3\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{R}^5$ en la que R^5 es como se definió anteriormente, en presencia de una base tal como acetato sódico, hidróxido potásico, en un disolvente adecuado tal como agua y alcoholes (p. ej. metanol y alcohol etílico) temperatura reducida o temperatura ambiente.

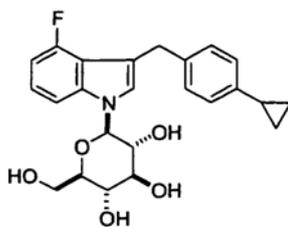
Los demás compuestos de partida son disponibles comercialmente o pueden ser preparados fácilmente por métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

25 En lo que sigue, la presente invención será ilustrada mediante Ejemplos y Ejemplos de Referencia, pero la presente invención no debe considerarse limitada por ellos.

Ejemplos

Ejemplo 1

3-(4-Ciclopropilfenilmetil)-4-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol.



30 (1) Una mezcla de 4-fluoroindolina (185 mg) y D-glucosa (267 mg) en H_2O (0,74 ml) - alcohol etílico (9 ml) se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 24 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 4-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indolina cruda, que se usó en la etapa subsiguiente sin más purificación.

(2) El compuesto anterior se suspendió en cloroformo (8 ml), y se añadieron sucesivamente piridina (0,873 ml), anhídrido acético (1,02 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (una cantidad catalítica). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 21 horas, el disolvente de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó dos veces con una solución acuosa al 10% de sulfato de cobre (II) y con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 - 60:40) para dar 4-fluoro-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)indolina (365 mg) como una sustancia incolora amorfa. APCI-Masas m/Z 468 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,93 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 1,97 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,83 (ddd, J = 15,5, 10,5 y 10,3 Hz, 1H); 2,99-3,05 (m, 1H); 3,49-3,57 (m, 2H); 3,95-3,99 (m, 1H); 4,07-4,11 (m, 2H); 4,95 (t, J = 9,5 Hz, 1H); 5,15 (t, J = 9,4 Hz, 1H); 5,42 (t, J = 9,6 Hz, 1H); 5,49 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 6,48 (t, J = 8,6 Hz, 1H); 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,05-7,10 (m, 1H).

(3) El compuesto anterior (348 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (14 ml), y a esa disolución se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (306 mg). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 33 horas, se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (20 ml), y el disolvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo dos veces, y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se trataron con carbón activo. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 - 60:40) y recristalización en alcohol etílico para dar 4-fluoro-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)indol (313 mg) en forma de cristales incoloros. P. de f. 132-135°C. APCI-Masas m/Z 483 (M + NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,64 (s, 3H); 1,97 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 4,10 (ABX, J = 12,4, 2,7 Hz, 1H); 4,14 (ABX, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H); 4,31 (ddd, J = 10,0, 5,2 y 2,7 Hz, 1H); 5,25 (t, J = 9,7 Hz, 1H); 5,53 (t, J = 9,5 Hz, 1H); 5,61 (t, J = 9,3 Hz, 1H); 6,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 3,4 Hz, 1H); 6,88 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H); 7,19 (td, J = 8,1, 5,3 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 3,4 Hz, 1H).

(4) El compuesto anterior (3,50 g) y N,N-dimetilformamida (3,49 ml) fueron disueltos en 1,2-dicloroetano (70 ml), y a esa disolución se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (III) (2,10 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora, y se añadió agua (100 ml) a 0°C. La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (200 ml) dos veces, y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) y recristalización en alcohol etílico (20 ml) para dar 4-fluoro-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)indol-3-carboxaldehído (2,93 g) en forma de cristales incoloros. P. de f. 190-192°C. APCI-Masas m/Z 511 (M + NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,64 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 4,12 (parte A de ABX, J = 12,4, 2,5 Hz, 1H); 4,17 (parte B de ABX, J = 12,4, 5,5 Hz, 1H); 4,33 (ddd, J = 10,0, 5,5 y 2,5 Hz, 1H); 5,32 (t, J = 9,8 Hz, 1H); 5,56 (t, J = 9,6 Hz, 1H); 5,66 (t, J = 9,3 Hz, 1H); 6,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,11 (dd, J = 10,6, 8,0 Hz, 1H); 7,38 (td, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,53 (s, 1H); 10,0 (d, J = 2,9 Hz, 1H).

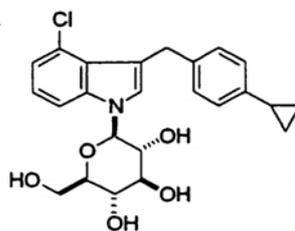
(5) A una mezcla de virutas de magnesio (664 mg) y 1,2-dibromoetano (una gota) en tetrahydrofurano (40 ml) se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-4-ciclopropilbenceno (véase el documento WO 96/07657) (5,21 g) en tetrahydrofurano (12 ml) a lo largo de 25 minutos mientras se agita vigorosamente, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se añadió después gota a gota a una solución del 4-fluoro-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)indol-3-carboxaldehído anterior (4,35 g) en tetrahydrofurano (130 ml) a lo largo de 15 minutos a -78°C bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico (200 ml). La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (150 ml) dos veces, y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar 4-ciclopropilfenil 4-fluoro-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)indol -3-il metanol crudo, que se usó en la etapa subsiguiente sin más purificación.

(6) A una solución agitada del compuesto anterior y trietilsilano (2,11 ml) en diclorometano (44 ml) - acetonitrilo (87 ml), se añadió complejo trifluoruro de boro-dietil éter (1,34 ml) a 0°C bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (200 ml). El disolvente orgánico se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (150 ml) dos veces. Después de secarse sobre sulfato de magnesio, los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) y trituración con alcohol etílico (40 ml) para dar 3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4-fluoro-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)indol (4,71 g) en forma de cristales incoloros. P. de f. 190-192°C. APCI-Masas m/Z 613 (M + NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,60 (ddd, J = 6,6, 4,7 y 4,3 Hz, 2H); 0,88 (ddd, J = 8,3, 6,3 y 4,0 Hz, 2H); 1,63 (s, 3H); 1,81-1,87 (m, 1H); 1,96 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 4,00 (s, 2H); 4,09 (parte A de ABX, J = 12,2, 2,4 Hz, 1H); 4,13 (parte B de ABX, J = 12,3, 5,5 Hz, 1H); 4,28 (ddd, J = 10,0, 5,3 y 2,7 Hz, 1H); 5,23 (t, J = 9,6 Hz, 1H); 5,49-5,56 (m, 2H); 6,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,77 (dd, J = 11,0, 7,9 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,14 (td, J = 8,0, 5,1 Hz, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(7) El compuesto anterior (4,67 g) se disolvió en metanol (47 ml) - tetrahidrofurano (93 ml), y a esa disolución se añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 1 gota). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 - 90:10) para dar el compuesto del título, 3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol (3,23 g) como una espuma incolora. Esta espuma se cristalizó en alcohol etílico - H₂O para dar el hemihidrato del compuesto del título en forma de cristales incoloros. P. de f. 110-112°C. APCI-Masas m/Z 445 (M + NH₄), 428 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,60 (m, 2H); 0,88 (ddd, J = 8,3, 6,3 y 4,1 Hz, 2H); 1,82-1,87 (m, 1H); 3,23 (td, J = 9,0, 5,4 Hz, 1H); 3,39 (td, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H); 3,42-3,46 (m, 2H); 3,63-3,68 (m, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 5,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 5,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 5,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 6,74 (dd, J = 11,1, 7,9 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,07 (td, J = 8,1, 5,2 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H). Anal. calc. para C₂₄H₂₆FNO₅·0,5 H₂O: C, 66,04; H, 6,23; F, 4,35; N, 3,21. Encontrado: C, 65,62; H, 6,27; F, 4,32; N, 3,11.

Ejemplo 2

4-Cloro-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)indol.



(1) Una mezcla de 4-cloroindolina (2,88 g) y D-glucosa (3,38 g) en alcohol etílico (150 ml) - H₂O (10 ml) se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante la noche. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 88:12) para dar 4-cloro-1-(β-D-glucopiranosil)indolina (3,35 g) en forma de una espuma incolora. APCI-Masas m/Z 316/318 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,87-3,02 (m, 2H); 3,07-3,12 (m, 1H); 3,20-3,32 (m, 2H); 3,38-3,47 (m, 2H); 3,51-3,60 (m, 2H); 3,68-3,73 (m, 1H); 4,34-4,37 (m, 1H); 4,63 (d, J = 8,3-Hz, 1H); 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 5,03 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 5,06 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

(2) El compuesto anterior (3,3 g) se disolvió en 1,4-dioxano (150 ml), y a esa disolución se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (2,85 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (300 ml), y la mezcla fue extraída con acetato de etilo 3 veces. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 86:14) para dar 4-cloro-1-(β-D-glucopiranosil)indol (2,01 g) en forma de cristales de color marrón claro. APCI-Masas m/Z 314/316 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,24-3,50 (m, 4H); 3,68-3,74 (m, 2H); 4,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 5,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 5,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 5,28 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 5,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 6,51 (d, J = 3,4 Hz, 1H); 7,11-7,16 (m, 2H); 7,57-7,58 (m, 2H).

(3) El compuesto anterior (2,01 g) se suspendió en diclorometano (100 ml) y se añadieron sucesivamente anhídrido acético (4,24 ml), N,N-diisopropiletilamina (7,8 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (78 mg). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico, agua y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cristalización en dietil éter - hexano para dar 4-cloro-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-indol (2,94 g) en forma de cristales incoloros. APCI-Masas m/Z 499/501 (M + NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,65 (s, 3H); 1,97 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 4,08-4,16 (m, 2H); 4,28-4,32 (m, 1H); 5,26 (t, J = 9,8 Hz, 1H); 5,53 (t, J = 9,5 Hz, 1H); 5,62 (t, J = 9,3 Hz, 1H); 6,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 6,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

(4) El compuesto anterior fue tratado de una manera similar a la del Ejemplo 1-(4) para dar 4-cloro-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)indol-3-carboxaldehído en forma de un polvo incoloro. APCI-Masas m/Z 527/529 (M + NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,64 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 4,09-4,19 (m, 2H); 4,30 (m, 1H); 5,34 (t, J = 9,8 Hz, 1H); 5,54 (t, J = 9,5 Hz, 1H); 5,70 (t, J = 9,3 Hz, 1H); 6,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,35-7,42 (m, 2H); 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,54 (s, 1H); 10,51 (s, 1H).

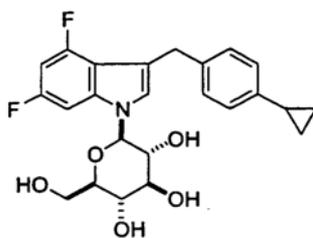
(5) El compuesto anterior y 1-bromo-4-ciclopropilbenceno (véase el documento WO 96/07657) fueron tratados de una manera similar a la del Ejemplo 1-(5) para dar 4-cloro-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)indol-3-il 4-ciclopropilfenil metanol crudo, que se usó en la etapa subsiguiente sin más purificación.

5 (6) El compuesto anterior fue tratado de una manera similar a la del Ejemplo 1-(6) para dar 4-cloro-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)indol en forma de un sólido incoloro. APCI-Masas m/Z 629/631 (M + NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,58-0,62 (m, 2H); 0,88-0,92 (m, 2H); 1,65 (s, 3H); 1,82-1,88 (m, 1H); 1,96 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 4,07-4,13 (m, 2H); 4,15 (ABq, J = 16,2 Hz, 1H); 4,19 (ABq, J = 16,2 Hz, 1H); 4,28 (m, 1H); 5,24 (t, J = 9,6 Hz, 1H); 5,50 (t, J = 9,3 Hz, 1H); 5,55 (t, J = 9,2 Hz, 1H); 6,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

10 (7) El compuesto anterior fue tratado de una manera similar a la del Ejemplo 1-(7) para dar el compuesto del título, 4-cloro-3-(4-ciclopropil-fenilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil) indol en forma de un polvo incoloro. APCI-Masas m/Z 444/446 (M + H); 461/463 (M + NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,59-0,62 (m, 2H); 0,87-0,92 (m, 2H); 1,82-1,89 (m, 1H); 3,20-3,48 (m, 4H); 3,60-3,70 (m, 2H); 4,21 (s, 2H); 4,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 5,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 5,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 5,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

Ejemplo 3

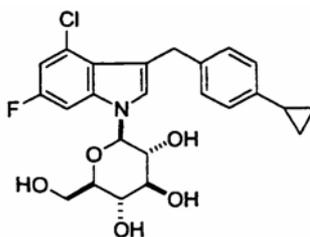
3-(4-Ciclopropilfenilmetil)-4,6-difluoro-1-(β-D-glucopiranosil) indol



20 El compuesto del título fue obtenido en forma de una espuma incolora de una manera similar a la del Ejemplo 1 a partir de 4,6-difluoroindolina. APCI-Masas m/Z 463 (M + NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,58-0,62 (m, 2H); 0,88-0,91 (m, 2H); 1,82-1,88 (m, 1H); 3,20-3,50 (m, 4H); 3,59-3,70 (m, 2H); 3,99 (s, 2H); 4,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 5,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 5,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 5,22 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 5,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,78 (t, J = 9,6 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,22 (s, 1H); 7,30 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 1H).

25 Ejemplo 4

4-Cloro-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-6-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil) indol.



30 El compuesto del título fue obtenido en forma de una espuma incolora de una manera similar a la del Ejemplo 1 a partir de 4-cloro-6-fluoroindolina. APCI-Masas m/Z 479/481 (M + NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,59-0,62 (m, 2H); 0,88-0,91 (m, 2H); 1,83-1,87 (m, 1H); 3,21-3,50 (m, 4H); 3,57-3,63 (m, 1H); 3,65-3,71 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 4,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 5,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 5,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 5,23 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 5,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,01 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,22 (s, 1H); 7,47 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 1: 4-Fluoroindolina.

35 A una suspensión agitada de borohidruro sódico (560 mg) en dietiléter (6 ml) se añadió gota a gota cloruro de zinc (solución 1,0 M en dietil éter, 7,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1 día. A la mezcla resultante se añadió gota a gota una solución de 4-fluoroindol (500 mg) en dietil éter (5 ml).

Después de agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 12 días, se añadió una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico fría (30 ml) a 0°C. Después de esto, la mezcla se alcalinizó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico fría a 0°C, y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, y los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 - 80:20) para dar el compuesto del título (351 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. APCI-Masas m/Z 138 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,93 (t, J = 8,6 Hz, 2H); 3,46 (t, J = 8,6 Hz, 2H); 5,78 (br-s, 1H); 6,24-6,31 (m, 2H); 6,87-6,94 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 2: 4-Cloroindolina.

Una solución de 4-cloroindol (3,15 g) y trietilsilano (8,30 ml) en ácido trifluoroacético (32 ml) se agitó a 50°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico. La mezcla fue extraída con acetato de etilo dos veces, y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 - 80:20) para dar el compuesto del título (2,89 g) en forma de un aceite incoloro. APCI-Masas m/Z 154/156 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,94 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 3,46 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 5,83 (s, 1H); 6,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,90 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 3: 4,6-Difluoroindolina.

(1) Una mezcla de hidrocloreuro de 3,5-difluorofenil hidrazina (5,0 g) y piruvato de etilo (4,6 ml) en alcohol metílico (25 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido residual fue triturado con hexano para dar 2-(3,5-difluorofenil hidrazino) propionato de etilo (4,65 g) en forma de cristales incoloros. P. de f. 139 - 141°C. APCI-Masas m/Z 243 (M + H).

(2) Una suspensión del compuesto anterior (4,65 g) en tolueno (47 ml) se añadió a ácido polifosfórico (23 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas bajo atmósfera de argón. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se separó. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo, y las capas orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico y salmuera. Después de secarse sobre sulfato de magnesio y tratarse con carbón activo, los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El sólido residual fue triturado con diisopropil éter - hexano (1:1) para dar 4,6-difluoroindol-2-carboxilato de etilo (3,48 g) en forma de cristales de color amarillo pálido. P. de f. 153-154°C. ESI-Masas m/Z 224 (M - H).

(3) Una mezcla del compuesto anterior (3,48 g) en una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (7,73 ml) y alcohol etílico (35 ml) se calentó a reflujo durante 15 minutos, y el disolvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. A ello se añadió agua, y la mezcla se lavó con etil éter y a continuación se acidificó con una solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico. La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con carbón activo. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar ácido 4,6-difluoro-indol-2-carboxílico crudo (3,01 g) en forma de un sólido marrón claro. P. de f. 253-254 (desc.). ESI-Masas m/Z 196 (M - H).

(4) Una mezcla del compuesto anterior (3,0 g) y polvo de cobre (2,9 g) en quinoleína (30 ml) se agitó a 200°C durante 5 horas bajo atmósfera de argón. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los materiales insolubles fueron separados mediante filtración y lavados con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se lavó dos veces con una solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico, y con salmuera. Cada capa acuosa fue extraída con acetato de etilo, y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se trataron con carbón activo. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 - 6:1) para dar 4,6-difluoroindol (2,60 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ESI-Masas m/Z 152 (M - H).

(5) El compuesto anterior (2,33 g) se disolvió en 1,4-dioxano (30,4 ml) y se añadieron morfolina borano (6,15 g) y una solución acuosa al 36% de ácido clorhídrico (2,64 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. A ello se añadió una solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico (12,2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se alcalinizó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico a 0°C, y a esa disolución se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 - 6:1) para dar el compuesto del título, 4,6-difluoroindolina (2,05 g) en forma de un aceite incoloro. APCI-Masas m/Z 156 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,90 (t, J = 8,6 Hz, 2H); 3,52 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 2H); 6,08-6,14 (m, 2H); 6,17 (td, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 4: 4-Cloro-6-fluoroindolina.

(1) A una suspensión de 3-cloro-5-fluoroanilina (8,0 g) en una solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico (28 ml) se añadió una solución de nitrito sódico (4,17 g) en H₂O (5,2 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla resultante se añadió a una solución de hidróxido potásico (17,0 g), acetato sódico (17,0 g) y 2-metilacetato de etilo (8,72 g) en H₂O (80 ml) y alcohol etílico (64 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo dos veces, y las capas orgánicas reunidas fueron evaporadas bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y acetato de etilo, y los materiales insolubles fueron separados mediante filtración. El filtrado se separó, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los materiales insolubles fueron separados mediante filtración, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El sólido residual fue triturado con hexano para dar 2-(3-cloro-5-fluorofenilhidrazino)propionato de etilo (4,0 g) en forma de un sólido de color marrón claro. APCI-Masas m/Z 259/261 (M + H).

(2) El compuesto anterior fue tratado de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 3-(2), (3), (4) y (5) para dar el compuesto del título, 4-cloro-6-fluoroindolina, en forma de un aceite incoloro. APCI-Masas m/Z172/174 (M + H). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,90 (t, J = 9,3 Hz, 2H); 3,52 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 6,16 (s, 1H); 6,19 (dd, J = 10,1, 1,9 Hz, 1H); 6,35 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H).

Experimentos farmacológicos.

1. Ensayo para la inhibición de SGLT2.

Compuestos de ensayo:

Los compuestos descritos en los ejemplos anteriores fueron usados para el ensayo de inhibición de SGLT2.

Método:

Se sembraron células CHOK1 que expresan SGLT2 humano, en placas de 24 pocillos a una densidad de 400.000 células por pocillo en mezcla nutriente F-12 (F-12 de Ham) que contiene 10% de suero bovino fetal, 400 µg/ml de Geneticina, 50 unidades/ml de penicilina sódica G (Gibco-BRL) y 50 µg/ml de sulfato de estreptomina. Al cabo de 2 días de cultivo a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene 5% de CO₂, las células se lavaron una vez con el tampón para ensayo (NaCl 137 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Hepes 50 mM, y Tris 20 mM, pH 7,4) y se incubaron con 250 µl del tampón que contiene compuestos de ensayo durante 10 min a 37°C. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO. La concentración final de DMSO fue 0,5%. La reacción de transporte se inició mediante la adición de 50 µl de solución de [¹⁴C]-metil-α-D-glucopiranosido (¹⁴C-AMG) (concentración final 0,5 mM). Después de la incubación durante 2 horas a 37°C, la absorción se detuvo por aspiración de la mezcla de incubación, las células se lavaron tres veces con PBS enfriado en hielo. Después, las células fueron solubilizadas con NaOH 0,3 N y se tomaron partes alícuotas para la determinación de la radioactividad mediante un contador de centelleo de líquido. La absorción no específica de AMG se definió como aquella que ocurre en presencia de 100 µM de florizina, un inhibidor específico del cotransportador de glucosa dependiente del sodio. La absorción específica fue normalizada para las concentraciones de proteína medidas por el método de Bradford. Los valores de la concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) fueron calculados a partir de curvas de respuesta a la dosis por el método de mínimos cuadrados.

Resultados:

Los resultados se muestran en la tabla que sigue:

40 TABLA 2

Compuestos de ensayo (Ejemplo No.)	IC ₅₀ (nM)
1	1,9
2	2,3
3	2,8
4	3,6

2. Prueba de excreción urinaria de glucosa en ratas.

Compuestos de ensayo:

Los compuestos descritos en los ejemplos anteriores fueron usados para la prueba de excreción urinaria de glucosa en ratas.

Métodos:

- 5 Ratas Sprague-Dawley (SD) macho de 6 semanas de edad fueron albergadas en jaulas metabólicas individuales con libre acceso al alimento y al agua a partir de 2 días antes del experimento. En la mañana del experimento, se administró a las ratas vehículo (solución al 0,2% de carboximetil celulosa que contiene 0,2% de Tween80) o compuestos de ensayo (30 mg/kg) mediante alimentación oral forzada, a un volumen de 10 ml/kg. Después, se recogió la orina de la rata durante 24 horas, y se midió el volumen de la orina. A continuación, se determinó la concentración de glucosa en la orina usando el *kit* para ensayos enzimáticos y se calculó la cantidad diaria de glucosa excretada en la orina por individuo.
- 10

Resultados:

Los márgenes de las cantidades de glucosa en orina están representados por A, B y C. Estos márgenes son como sigue: $A \geq 2400 \text{ mg}$; $2400 \text{ mg} > B \geq 2000 \text{ mg}$; $2000 \text{ mg} > C$.

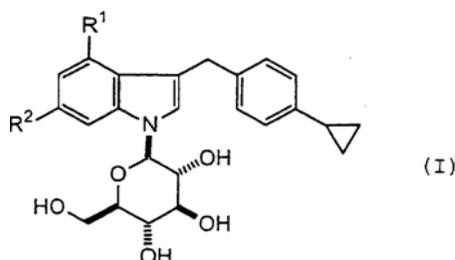
15

TABLA 3

Compuestos de ensayo (Ejemplo No.)	Glucosa en la orina
1	B
2	A
3	B
4	C

REIVINDICACIONES

1ª. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente:



en la que R¹ es flúor o cloro, y R² es hidrógeno o flúor.

5 2ª. El compuesto según la reivindicación 1ª, en el que R¹ es flúor y R² es hidrógeno, o R¹ es cloro y R² es hidrógeno, o R¹ y R² son ambos flúor.

3ª. El compuesto según la reivindicación 1ª, en el que R² es hidrógeno.

4ª. El compuesto según la reivindicación 1ª, en el que el compuesto se elige entre el grupo que consiste en:

4-cloro-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-1-(β-D-glucopiranosil)indol,

10 3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol,

4-cloro-3-(4-ciclopropilfenilmetil)-6-fluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol, y

3-(4-ciclopropilfenilmetil)-4,6-difluoro-1-(β-D-glucopiranosil)indol;

o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente.

15 5ª. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, y un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente.

6ª. La composición farmacéutica según la reivindicación 5ª, que comprende además otro agente antidiabético.

7ª. Un compuesto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, para ser usado como sustancia terapéutica activa.

20 8ª. El uso de un compuesto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o el retardo del progreso o de la aparición de la diabetes mellitus, la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, el retardo de cicatrización de las heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, niveles elevados de glicerol en sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, e hipertensión.

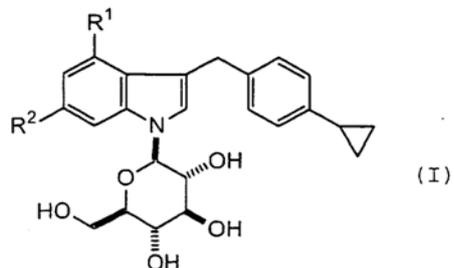
25 9ª. Un compuesto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª para ser usado en el tratamiento o el retardo del progreso o de la aparición de la diabetes mellitus, la retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, el retardo de cicatrización de las heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos en sangre, niveles elevados de glicerol en sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, o hipertensión.

30 10ª. El uso de un compuesto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en la elaboración de un medicamento que comprende el compuesto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª solo o en combinación con otro agente antidiabético, un agente para el tratamiento de complicaciones diabéticas, un agente anti-obesidad, un agente anti-hipertensor, un agente anti-agregante plaquetario, un agente anti-ateroesclerosis y/o un agente hipolipidémico para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

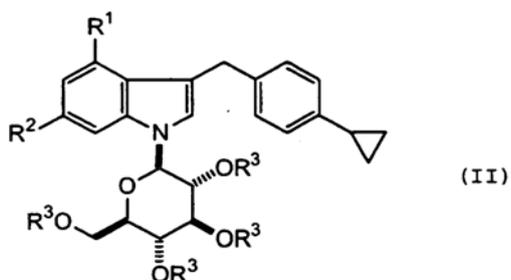
35 11ª. Un compuesto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª solo o en combinación con otro agente antidiabético, un agente para el tratamiento de complicaciones diabéticas, un agente anti-obesidad, un

agente anti-hipertensor, un agente anti-agregante plaquetario, un agente anti-ateroesclerosis y/o un agente hipolipidémico para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2.

12^a. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:

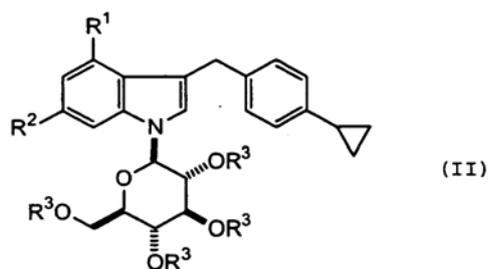


5 en la que R¹ es flúor o cloro, y R² es hidrógeno o flúor, o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, que comprende desproteger un compuesto de fórmula (II)



10 en la que R³ es un grupo protector para el grupo hidroxilo, y los otros símbolos son los mismos que se definieron antes, y a continuación realizar la conversión del compuesto resultante en una sal aceptable farmacéuticamente, si se desea.

13^a. Un compuesto de fórmula (II)



en la que R¹ es flúor o cloro, y R² es hidrógeno o flúor, y R³ es un grupo protector para un grupo hidroxilo, o una sal del mismo.