

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 030**

51 Int. Cl.:
C07D 335/00 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06711505 .5**
96 Fecha de presentación: **10.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1845095**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE 1-TIO-D-GLUCITOL.**

30 Prioridad:
07.01.2005 JP 2005002913
12.08.2005 JP 2005233912

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2011

73 Titular/es:
TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD
24-1 TAKADA 3-CHOME TOSHIMA-KU
TOKYO 170-8633, JP

72 Inventor/es:
KAKINUMA, Hiroyuki;
HASHIMOTO, Yuko;
Oi, Takahiro y
TAKAHASHI, Hitomi

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

ES 2 369 030 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-tio-D-glucitol

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a derivados de 1-tio-D-glucitol que inhiben la actividad del cotransportador de glucosa dependiente de sodio de tipo 2 (SGLT2) relacionado con la reabsorción de glucosa en el riñón.

10 Técnica antecedente

Se cree que la hiperglucemia crónica reduce la secreción de insulina y reduce la sensibilidad a la insulina, causando además aumentos en los niveles de glucosa en sangre y agravando la diabetes. La hiperglucemia se considera un factor de riesgo importante para las complicaciones de la diabetes. De esta manera, el mantenimiento del azúcar en sangre a niveles normales parece mejorar la sensibilidad a la insulina y reprime la aparición de complicaciones de la diabetes. Hasta ahora se han usado biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa y agentes sensibilizadores a la insulina como terapias de la diabetes. Sin embargo, se han notificado reacciones adversas o efectos secundarios, tales como acidosis láctica para las biguanidas, hipoglucemia para las sulfonilureas y diarrea y trastornos graves de la función hepática para los inhibidores de la glucosidasa. Por lo tanto, se desea desarrollar fármacos para el tratamiento de la diabetes, que tengan nuevos mecanismos de acción diferentes de los de los fármacos convencionales.

Se demostró que la florizina, que es un derivado de glucosa aislado a partir de productos naturales, inhibía la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón y promovía la excreción de glucosa, presentando una acción antihiperglucémica (documentos no de patente 1 y 2). Después, se demostró que esta reabsorción de glucosa se atribuía al cotransportador de glucosa dependiente de sodio de tipo 2 (SGLT2) presente en el sitio S1 del túbulo proximal renal (documento no de patente 3). Como se demostró que la administración de florizina, un inhibidor específico de SGLT, a ratas con diabetes promovía la excreción de glucosa en orina y producía una acción antihiperglucémica, los inhibidores específicos de SGLT2 se han considerado nuevas moléculas diana para terapias de la diabetes.

En contraste con dichos antecedentes, se han estudiado numerosos compuestos relacionados con florizina, y se han descrito O-aril glucósidos (documentos de patente 1 a 11). Sin embargo, cuando se administran por vía oral, el enlace de glucósido de los O-aril glucósidos se hidroliza por la β -glucosidasa presente en el intestino delgado, y en la forma inalterada, tienen una baja eficacia de absorción. Por lo tanto, sus profármacos están en desarrollo.

Se ha expedido un informe de compuestos que son O-aril glucósidos convertidos en C-aril glucósidos químicamente estables (documento de patente 12). También se han presentado compuestos que tienen la parte de glucosa unida directamente a arilo o heteroarilo, como se ha descrito anteriormente (documentos de patente 13 a 15). Sin embargo, los C-aril glucósidos, que son los compuestos descritos en estos documentos (documentos de patente 12 a 15) son sustancias amorfas en muchos casos, y por lo tanto su fabricación farmacéutica es problemática (documento de patente 12). Por esta razón, estos compuestos necesitaban cristalizar conjuntamente con aminoácidos adecuados tales como fenilalanina y prolina (Patente de Estados Unidos US6774112). Por consiguiente, se requerían compuestos que tuvieran una excelente cristalinidad, y cuya purificación, almacenamiento y fabricación farmacéutica fueran fáciles, y que fueran fáciles de manipular como fármacos.

Ha habido informes de métodos para producir derivados de aril 5-tio- β -D-glucopiranosido (O-aril 5-tio- β -D-glucósido) o heteroaril 5-tio- β -D-glucopiranosido (O-heteroaril 5-tio- β -D-glucósido) que tengan 5-tioglucosa y arilo o heteroarilo unido a través del β -glucósido (documentos de patente 16 a 17). También se ha notificado la acción inhibidora de SGLT de estos compuestos (documentos de patente 18 a 19). Sin embargo, como se ve en el informe (documento de patente 16), la glicosilación difiere completamente en el comportamiento de la reacción de acuerdo con el tipo de azúcar, y las condiciones de reacción que permiten la glicosilación de la glucosa no pueden aplicarse a la tioglucosa.

De esta manera, no ha habido métodos para producir derivados de 1-tio-D-glucitol que tengan 5-tioglucosa y un anillo arilo o hetero unido directamente, y no ha habido informes de derivados de 1-tio-D-glucitol. Algunos de los compuestos mostrados en los documentos de patente 1 a 15 ya se han sometido a ensayos clínicos, y existe la posibilidad de que en el futuro estén disponibles en el mercado nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, durante los ensayos clínicos en seres humanos, su desarrollo puede ser difícil por alguna razón, y por lo tanto se necesita un grupo de compuestos que tengan el mismo mecanismo de acción, pero que tengan un nuevo esqueleto inexistente hasta ahora.

Documento no de patente 1:	Rossetti, L., et al. J. Clin. Invest., Vol. 80, 1037, 1987
Documento no de patente 2:	Rossetti, L., et al. J. Clin. Invest. Vol. 79, 1510, 1987
Documento no de patente 3:	Kanai, Y., et al. J. Clin. Invest., Vol. 93, 397, 1994
Documento de patente 1:	Publicación de Solicitud de Patente Europea N° 0850948
Documento de patente 2:	Publicación de Solicitud de Patente Europea N° 0598359
Documento de patente 3:	Folleto de Publicación Internacional N° WO01/068660

	Documento de patente 4:	Folleto de Publicación Internacional N° WO01/016147
	Documento de patente 5:	Folleto de Publicación Internacional N° WO01/074834
	Documento de patente 6:	Folleto de Publicación Internacional N° WO01/074835
	Documento de patente 7:	Folleto de Publicación Internacional N° WO02/053573
5	Documento de patente 8:	Folleto de Publicación Internacional N° WO02/068439
	Documento de patente 9:	Folleto de Publicación Internacional N° WO02/068440
	Documento de patente 10:	Folleto de Publicación Internacional N° WO02/036602
	Documento de patente 11:	Folleto de Publicación Internacional N° WO02/088157
	Documento de patente 12:	Folleto de Publicación Internacional N° WO01/027128
10	Documento de patente 13:	Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2001/0041674
	Documento de patente 14:	Folleto de Publicación Internacional N° WO04/013118
	Documento de patente 15:	Folleto de Publicación Internacional N° WO04/080990
	Documento de patente 16:	Folleto de Publicación Internacional N° WO04/014930
	Documento de patente 17:	Folleto de Publicación Internacional N° WO04/089966
15	Documento de patente 18:	Folleto de Publicación Internacional N° WO04/014931
	Documento de patente 19:	Folleto de Publicación Internacional N° WO04/089967

Descripción de la invención

20 Problemas a solucionar por la invención

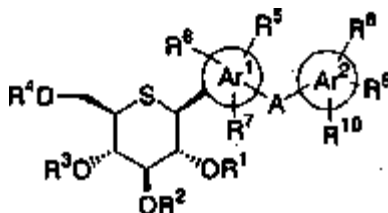
Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo compuesto de 1-tio-D-glucitol inexistente hasta ahora que inhiba la actividad del cotransportador de glucosa dependiente de sodio de tipo 2 (SGLT2) relacionado con la reabsorción de glucosa en el riñón, promueva la excreción de azúcar en orina y presente una acción antihiper glucémica. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un excelente inhibidor selectivo para la actividad de SGLT2. Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga excelente cristalinidad, cuya purificación, almacenamiento y fabricación farmacéutica sean fáciles y que sea fácil de manipular como un fármaco. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir el compuesto de 1-tio-D-glucitol y proporcionar su intermedio.

Medios para solucionar los problemas

Los inventores de la presente invención realizaron de forma diligente investigaciones y estudios con la intención de solucionar los problemas anteriores. Como resultado, descubrieron un método para la preparación de la unión directa de un anillo de arilo o hetero a una 5-tio-glucosa, y han descubierto que el derivado de 1-tio-D-glucitol obtenido por este método tiene una excelente acción de inhibición de SGLT2. Este descubrimiento ha llevado a la realización de la presente invención. También se ha descubierto que el derivado de 1-tio-D-glucitol de la presente invención también es satisfactorio en cristalinidad. De esta manera, este derivado no necesita cocrystalizarse con un aminoácido o similar, su purificación, almacenamiento y fabricación farmacéutica son fáciles y es adecuado para la manipulación como un fármaco.

A continuación se describirán realizaciones del derivado de 1-tio-D-glucitol de la presente invención (denominado en lo sucesivo "el compuesto de la presente invención").

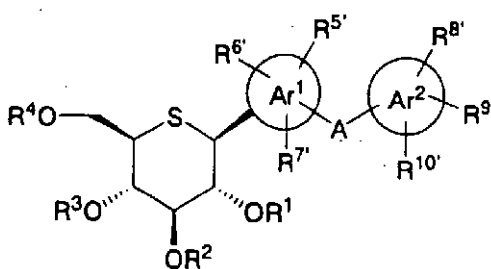
Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula I, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un hidrato del compuesto o la sal:



[en la que R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, -CO₂R^{a2}, -COR^{b1} o un grupo aralquilo C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, -NO₂ y -OMe (donde R^{a2} representa un grupo alquilo C₁₋₆, y R^{b1} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ o un grupo fenilo), A representa -(CH₂)_n- de 0 a 3), -CONH(CH₂)_n-, -NHCO(CH₂)_n-, -O-, -S-, -NH- o -(CH₂)_nCH=CH- (donde n representa un número entero Ar¹ representa un grupo arileno, un grupo heteroarileno o un grupo heterocicloalquilo, y Ar² representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo, y R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes, y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, (v) $-(CH_2)_m-Q$ {donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q representa $-CHO$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-OR^{c1}$, $-CO_2R^{a3}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{a4}$, $-CONR^{a5}R^{a5}$, COR^{d1} , $-OCOR^{d2}$, $-SR^{e1}$, $-SOR^{e2}$, $-SO_2R^{e3}$, $-NHC(=O)H$, $-NHCOR^{d3}$, $-NHCO_2R^{d4}$, $-NHCONH_2$, $-NHSO_2R^{e4}$, $-NHR^{a6}$ o $-NR^{a7}R^{a7}$ (donde cada uno de R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} y R^{a7} representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} y R^{d4} cada uno de representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e4} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo toliilo}}, (vi) $-O-(CH_2)_{m'}-Q'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-CO_2H$, $-OR^{c2}$, $-CO_2R^{a8}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{a9}$, $-CONR^{a10}R^{a10}$, $-NH_2$, $-NHR^{a11}$, $-NR^{a12}R^{a12}$ o $-NHCO_2R^{d5}$ (donde cada uno de R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y R^{d5} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} }}, (vii) $-OR^f$ {donde R^f representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a13}$ (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a14}$ (donde R^{a14} representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a15}$ (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a16}$ (donde R^{a16} representa un grupo alquilo C_{1-6})}, (viii) $-NHR^g$ {donde R^g representa un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a17}$ (donde R^{a17} representa un grupo alquilo C_{1-6})}, (ix) un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a18}$ (donde R^{a18} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (x) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a19}$ (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (xi) un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a20}$ (donde R^{a20} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (xii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a21}$ (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (xiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a22}$ (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (xiv) un grupo alqueno C_{2-6} , o (xv) un grupo alquino C_{2-6}].

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



IA

[en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , $-CO_2R^{a2}$, $-COR^{b1}$ o un grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, $-NO_2$ y $-OMe$ (donde R^{a2} representa un grupo alquilo C_{1-6} , y R^{b1} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} o un grupo fenilo), A representa $-(CH_2)_n-$, $-CONH(CH_2)_n-$, $-NHCO(CH_2)_n-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-$ o $-(CH_2)_nCH=CH-$ (donde n representa un número entero de 0 a 3), Ar^1 representa un grupo arileno, un grupo heteroarileno o un grupo heterocicloalqueno, Ar^2 representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo, y R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son iguales o diferentes, y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, (v) $-(CH_2)_m-Q$ (donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q representa $-CHO$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-OR^{c1}$, $-CO_2R^{a3}$,

CONH₂, -CONHR^{a4}, -CONR^{a5}R^{a5}, -COR^{a1}, -OCOR^{d2}, -SR^{e1}, -SOR^{e2}, -SO₂R^{e3}, -NHC(=O)H, -NHCOR^{d3}, -NHCO₂R^{d4}, -NHCONH₂, -NHSO₂R^{e4}, -NHR^{a6} o -NR^{a7}R^{a7} (donde cada uno de R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} y R^{a7} representa un grupo alquilo C₁₋₆, R^{c1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1}, R^{d2}, R^{d3} y R^{d4} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, y cada uno de R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo o un grupo toliilo)),

(vi) -O-(CH₂)^m-Q' {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, -CO₂H, -OR^{c2}, -CO₂R^{a8}, -CONH₂, -CONHR^{a9}, -CONR^{a10}R^{a10}, -NH₂, -NHR^{a11}, -NR^{a12}R^{a12} o -NHCO₂R^{d5} (donde cada uno de R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C₁₋₆, R^{c2} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y R^{d5} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₇)},

(vii) -OR^f {donde R^f representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a13} (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C₁₋₆); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a14} (donde R^{a14} representa un grupo alquilo C₁₋₆); o un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a15} (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(viii) -NHR^g {donde R^g representa un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a17} (donde R^{a17} representa un grupo alquilo C₁₋₆)},

(ix) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a18} (donde R^{a18} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(x) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a19} (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(xi) un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a20} (donde R^{a20} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(xii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a21} (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C₁₋₆), o

(xiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a22} (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C₁₋₆).

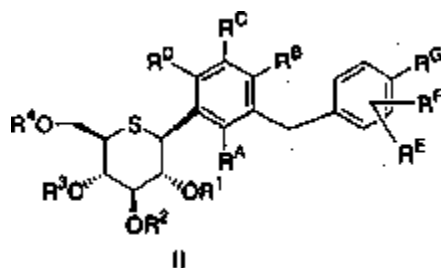
Las primeras realizaciones concretas de la presente invención se refieren a los compuestos de 1-tio-D-glucitol de la fórmula I o IA en las que Ar¹ es un grupo arileno, o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o a los hidratos de los mismos. Una de las realizaciones anteriores de la presente invención se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol de la fórmula I o IA en las que Ar¹ es un grupo fenileno o un grupo naftileno, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal, en el que A es -(CH₂)_n-, -CONH(CH₂)_n-, -O- o -(CN₂)_nCN=CH- (donde n representa un número entero de 0 a 3).

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal, en el que A es -CH₂-.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal, en el que Ar² es un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tiofenilo, un grupo tieno[2,3-b]tiofenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo indolilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo isoxazolilo.

La primera realización concreta de la presente invención se refiere, en particular, a un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula II, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un hidrato del compuesto o la sal (en lo sucesivo denominada "la primera realización concreta (1)"):



[en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , $-CO_2R^{a2}$, $-COR^{b1}$ o un grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, $-NO_2$ y $-OMe$ (donde R^{a2} representa un grupo alquilo C_{1-6} , y R^{b1} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} o un grupo fenilo), al menos uno de R^A , R^B , R^C y R^D representa un átomo de hidrógeno, y los demás son iguales o diferentes, y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,

(v) $-(CH_2)_m-Q^A$ {donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q^A representa $-NH_2$, $-CO_2H$, $-OR^{c1}$, $-CO_2R^{a3}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{a4}$, $-CONR^{a5}R^{a5}$, $-COR^{d1}$, $-OCOR^{d2}$, $-SR^{e1}$, $-SOR^{e2}$, $-SO_2R^{e3}$, $-NHC(=O)H$, $-NHCOR^{d3}$, $-NHCO_2R^{d4}$, $-NHCONH_2$, $-NHCO_2R^{e4}$, $-NHR^{a6}$ o $-NR^{a7}R^{a7}$ (donde cada uno de R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} y R^{a7} representa un grupo C_{1-6} , R^{c1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} y R^{d4} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e4} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo toliilo)},

(vi) $-O-(CH_2)_m'-Q'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-CO_2H$, $-OR^{c2}$, $-CO_2R^{a8}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{a9}$, $-CONR^{a10}R^{a10}$, $-NH_2$, $-NHR^{a11}$, $-NR^{a12}R^{a12}$ o $-NHCO_2R^{d5}$ (donde cada uno de R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y R^{d5} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7})}.

(vii) $-OR^f$ {donde R^f representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a13}$ (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a14}$ (donde R^{a14} representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a15}$ (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C_{1-6})},

(viii) $-NHR^g$ {donde R^g representa un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a17}$ (donde R^{a17} representa un grupo alquilo C_{1-6})},

(ix) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a19}$ (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C_{1-6}), o

(x) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a22}$ (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C_{1-6}), y R^E , R^F y R^G son iguales o diferentes, y

cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,

(v) $-(CH_2)_m-Q$ {donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q representa $-CHO$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-OR^{c1}$, $-CO_2R^{a3}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{a4}$, $-CONR^{a5}R^{a5}$, $-COR^{d1}$, $-OCOR^{d2}$, $-SR^{e1}$, $-SOR^{e2}$, $-SO_2R^{e3}$, $-NHC(=O)H$, $-NHCOR^{d3}$, $-NHCO_2R^{d4}$, $-NHCONH_2$, $-NHCO_2R^{e4}$, $-NHR^{a6}$ o $-NR^{a7}R^{a7}$ (donde cada uno de R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} y R^{a7} representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} , R^{d2} , R^{e3} y R^{d4} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e4} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo toliilo)},

(vi) $-O-(CH_2)_m'-Q'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-CO_2H$, -

$\text{OR}^{\text{c}2}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}8}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^{\text{a}9}$, $-\text{CONR}^{\text{a}10}\text{R}^{\text{a}10}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{a}11}$, $-\text{NR}^{\text{a}12}\text{R}^{\text{a}12}$ o $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{d}5}$ (donde cada uno de $\text{R}^{\text{a}8}$, $\text{R}^{\text{a}9}$, $\text{R}^{\text{a}10}$, $\text{R}^{\text{a}11}$ y $\text{R}^{\text{a}12}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , $\text{R}^{\text{c}2}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y $\text{R}^{\text{d}5}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7}),

(vii) $-\text{OR}^{\text{f}}$ {donde R^{f} representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-\text{OR}^{\text{a}13}$ (donde $\text{R}^{\text{a}13}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-\text{OR}^{\text{a}14}$ (donde $\text{R}^{\text{a}14}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}15}$ (donde $\text{R}^{\text{a}15}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}16}$ (donde $\text{R}^{\text{a}16}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})},

(viii) $-\text{NHR}^{\text{g}}$ {donde R^{g} representa un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}17}$ (donde $\text{R}^{\text{a}17}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})},

(ix) un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}18}$ (donde $\text{R}^{\text{a}18}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}),

(x) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}19}$ (donde $\text{R}^{\text{a}19}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}),

(xi) un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}20}$ (donde $\text{R}^{\text{a}20}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}),

(xii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}21}$ (donde $\text{R}^{\text{a}21}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}),

(xiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}22}$ (donde $\text{R}^{\text{a}22}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}),

(xiv) un grupo alquenilo C_{2-6} , o

(xv) un grupo alquinilo C_{2-6}].

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la fórmula II, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un hidrato del compuesto o la sal (en lo sucesivo denominada "la primera realización concreta (1)-1"), en la que

cada uno de R^{A} y R^{C} un átomo de hidrógeno,

R^{B} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-8} , $-\text{O}-(\text{CN}_2)\text{m}'$ - Q' {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OR}^{\text{c}2}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}8}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^{\text{a}9}$, $-\text{CONR}^{\text{a}10}\text{R}^{\text{a}10}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{a}11}$, $-\text{NR}^{\text{a}12}\text{R}^{\text{a}12}$ o $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{d}5}$ (donde cada uno de $\text{R}^{\text{a}8}$, $\text{R}^{\text{a}9}$, $\text{R}^{\text{a}10}$, $\text{R}^{\text{a}11}$ y $\text{R}^{\text{a}12}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , $\text{R}^{\text{c}2}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y $\text{R}^{\text{d}5}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7})}, o $-\text{OR}^{\text{f}1}$ {donde $\text{R}^{\text{f}1}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}15}$ (donde $\text{R}^{\text{a}15}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})},

R^{D} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-8} , o $-\text{OR}^{\text{f}2}$ {donde $\text{R}^{\text{f}2}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}15}$ (donde $\text{R}^{\text{a}15}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})},

R^{E} y R^{F} son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo

alquilo C₁₋₈, o -OR^{c3} (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), y

R^G representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,

(v) -(CH₂)_m-Q {donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q representa -CHO, -NH₂, -NO₂, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -OR^{c1}, -CO₂R^{a3}, -CONH₂, -CONHR^{a4}, -CONR^{a5}R^{a5}, -COR^{d1}, -OCOR^{d2}, -SR^{e1}, -SOR^{e2}, -SO₂R^{e3}, -NHC(=O)H, NHCOR^{d3}, -NHCO₂R^{d4}, -NHCONH₂, NHCO₂R^{e4}, -NHR^{a6} o -NR^{a7}R^{a7} (donde cada uno de R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} y R^{a7} representa un grupo alquilo C₁₋₆, R^{c1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1}, R^{d2}, R^{d3} y R^{d4} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, y cada uno de R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo o un grupo tolilo)},

(vi) -O-(CH₂)_{m'}-Q' {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, -CO₂H, -OR^{c2}, -CO₂R^{a8}, -CONH₂, -CONHR^{a9}, -CONR^{a10}R^{a10}, -NH₂, -NHR^{a11}, -NR^{a12}R^{a12} o -NHCO₂R^{d5} (donde cada uno de R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C₁₋₆, R^{c2} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y R^{d5} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₇)},

(vii) -OR^f {donde R^f representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a13} (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C₁₋₆); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a14} (donde R^{a14} representa un grupo alquilo C₁₋₆); un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a15} (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C₁₋₆); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a16} (donde R^{a16} representa un grupo alquilo C₁₋₆)},

(viii) -NHR^g {donde R^g representa un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a17} (donde R^{a17} representa un grupo alquilo C₁₋₆)},

(ix) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a18} (donde R^{a18} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(x) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a19} (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(xi) un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a20} (donde R^{a20} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(xii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a21} (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C₁₋₆), o

(xiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a22} (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C₁₋₆).

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal, de acuerdo con la primera realización concreta (1)-1 (en lo sucesivo denominada "la primera realización concreta (1)-2"), en la que

R^B representa un átomo de hidrógeno un grupo alquilo C₁₋₆, -OR^{f1} (donde R^{f1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), o un átomo de halógeno, y

R^D representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o -OR^{f1} {donde R^{f1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, o un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a15} (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C₁₋₆)}.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal, de acuerdo con la primera realización concreta (1)-1 o la primera realización concreta (1)-2, en la que

- 5 R^G representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
- 10 (v) $-CO_2H$, (vi) $-OR^{c1}$, (vii) $-CO_2R^{a3}$, (viii) $-CONH_2$, (ix) $CONHR^{84}$, (x) $-CONR^{a5}R^{a5}$, (xi) $-COR^{d1}$, (xii) $-OCOR^{d2}$, (xiii) $-SR^{e1}$, (xiv) $-SOR^{e2}$, (xv) $-SO_2R^{e3}$, (xvi) $-NHR^{a6}$,
- 15 (xvii) $-NR^{a7}R^{a7}$ (donde R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , y R^{a7} cada uno de representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} y R^{d2} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de R^{e1} , R^{e2} y R^{e3} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo toli),
- 20 (xviii) $-O-(CH_2)m'-Q'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-CO_2H$, $-OR^{c2}$, CO_2R^{a8} , $-CONH_2$, $-CONHR^{39}$, $-CONR^{a10}R^{a10}$, $-NH_2$, $-NHR^{a11}$ o $-NR^{a12}R^{a12}$ (donde cada uno de R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C_{1-6} , y R^{c2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno)},
- 25 (xix) $-OR^f$ {donde R^f representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a13}$ (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a14}$ (donde R^{a14} representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a15}$ (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo heterocicloalquilo
- 30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a16}$ (donde R^{a16} representa un grupo alquilo C_{1-6})},
- 35 (xx) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a19}$ (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C_{1-6}),
- 40 (xxi) un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a20}$ (donde R^{a20} representa un grupo alquilo C_{1-6}),
- 45 (xxii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a21}$ (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C_{1-6}), o
- 50 (xxiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a22}$ (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C_{1-6}).

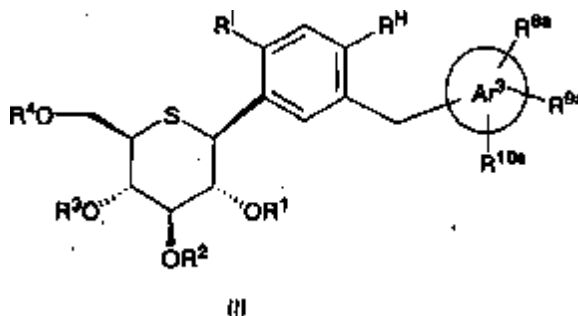
Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal, de acuerdo con la primera realización concreta (1)-1 o la primera realización concreta (1)-2, en la que

- 55 R^G representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, (v) $-CO_2H$, (vi) $-OR^{c1}$, (vii) $-CO_2R^{a3}$, (viii) $-CONH_2$, (ix) $-CONHR^{a4}$, (x) $-CONR^{a5}R^{a5}$, (xi) $-COR^{d1}$, (xii) $-OCOR^{d2}$, (xiii) $-SR^{e1}$, (xiv) $-SOR^{e2}$, (xv) $-SO_2R^{e3}$, (xvi) $-NHR^{a6}$,
- 60 (xvii) $-NR^{a7}R^{a7}$ (donde R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , y R^{a7} cada uno de representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} y R^{d2} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de R^{e1} , R^{e2} y R^{e3} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo toli),
- 65 (xviii) $-O-(CH_2)m'-Q'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-CO_2H$, $-OR^{c2}$, $-CO_2R^{a8}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{a9}$, $-CONR^{a10}R^{a10}$, $-NH_2$, $-NHR^{a11}$ o $-NR^{a12}R^{a12}$ (donde cada uno de R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C_{1-6} , y R^{c2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno)},

(xix) $-OR^{f2}$ {donde R^{f2} representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a13}$ (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a16}$ (donde R^{a16} representa un grupo alquilo C_{1-6})}, o

(xx) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-OR^{a22}$ (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C_{1-6}).

La primera realización concreta de la presente invención también se refiere, en particular, a un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula III, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un hidrato del compuesto o la sal (en lo sucesivo denominada "la primera realización concreta (2)"):



[en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , $-CO_2R^{a2}$, $-COR^{b1}$ o un grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, $-NO_2$ y $-OMe$ (donde R^{a2} representa un grupo alquilo C_{1-6} , y R^{b1} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} o un grupo fenilo),

R^H y R^I son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} o $-OR^{f1}$ {donde R^{f1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a15}$ (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C_{1-6})},

Ar^3 representa un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tiofenilo, un grupo tieno[2,3-b]tiofenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo indolilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo isoxazolilo,

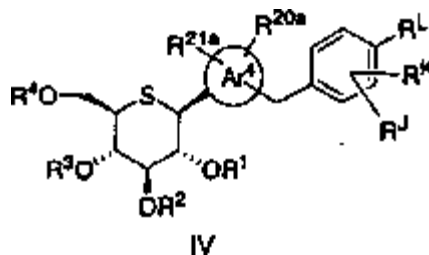
R^{8a} y R^{9a} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-8} o $-OR^{c3}$ (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), y

R^{10a} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a19}$ (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C_{1-6}) o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a21}$ (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C_{1-6}).

La segunda realización concreta de la presente invención se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol de la fórmula I o IA en las que Ar^1 es un grupo heteroarileno, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal.

La segunda realización concreta de la presente invención también se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal, en el que A es $-(CH_2)_n-$ (donde n representa un número entero de 0 a 3).

La segunda realización concreta de la presente invención relates, en particular, a un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula IV, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un hidrato del compuesto o la sal:



[en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , $-\text{CO}_2R^{a2}$, $-\text{COR}^{b1}$ o un grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{OMe}$ (donde R^{a2} representa un grupo alquilo C_{1-6} , y R^{b1} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} o un grupo fenilo), Ar^4 representa un grupo tienileno, un grupo benzo[b]tiofenileno o un grupo piridileno, R^{20a} y R^{21a} son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-8} o $-\text{OR}^{c3}$ (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), R^J y R^K son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-8} o $-\text{OR}^{c3}$ (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), y R^L representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, (v) $-\text{CO}_2\text{H}$, (vi) $-\text{OR}^{c1}$, (vii) $-\text{CO}_2R^{a3}$, (viii) $-\text{CONH}_2$, (ix) $-\text{CONHR}^{a4}$, (x) $-\text{CONR}^{a5}R^{a5}$, (xi) $-\text{COR}^{d1}$, (xii) $-\text{OCOR}^{d2}$, (xiii) $-\text{SR}^{e1}$, (xiv) $-\text{SOR}^{e2}$, (xv) $-\text{SO}_2R^{e3}$, (xvi) $-\text{NHR}^{a6}$, (xvii) $-\text{NR}^{a7}R^{a7}$ (donde R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , y R^{a7} cada uno de representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} y R^{d2} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de R^{e1} , R^{e2} y R^{e3} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo toliilo), (xviii) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{Q}'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OR}^{c2}$, $-\text{CO}_2R^{a8}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^{a9}$, $-\text{CONR}^{a10}R^{a10}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{a11}$ o $-\text{NR}^{a12}R^{a12}$ (donde cada uno de R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C_{1-6} , y R^{c2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno)}, (xix) $-\text{OR}^{f2}$ {donde R^{f2} representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-\text{OR}^{a13}$ (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{a16}$ (donde R^{a16} representa un grupo alquilo C_{1-6}); o (xx) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{a22}$ (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C_{1-6}].

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de 1-tio-D-glucitol de la fórmula IV, o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al hidrato del compuesto o la sal, en el que R^L representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-8} o $-\text{OR}^{c3}$ (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno). Lo siguiente son realizaciones de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención:

Una realización de la presente invención comprende cualquiera de los compuestos de 1-tio-D-glucitol, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los hidratos de los compuestos o las sales descritas anteriormente.

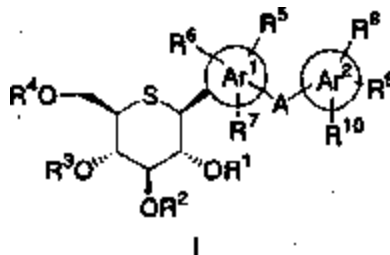
Otra realización de la presente invención es un inhibidor de la actividad del contrantransportador 2 de glucosa dependiente de sodio, conteniendo el inhibidor cualquiera de dichos compuestos de 1-tio-D-glucitol, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o hidrato del compuesto o la sal.

Otra realización de la presente invención es el inhibidor que contiene cualquiera de los compuestos de 1-tio-D-glucitol anteriores, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los compuestos o las sales, y que sirve como un fármaco para la profilaxis o tratamiento de la diabetes, enfermedad relacionada con la diabetes o complicación diabética.

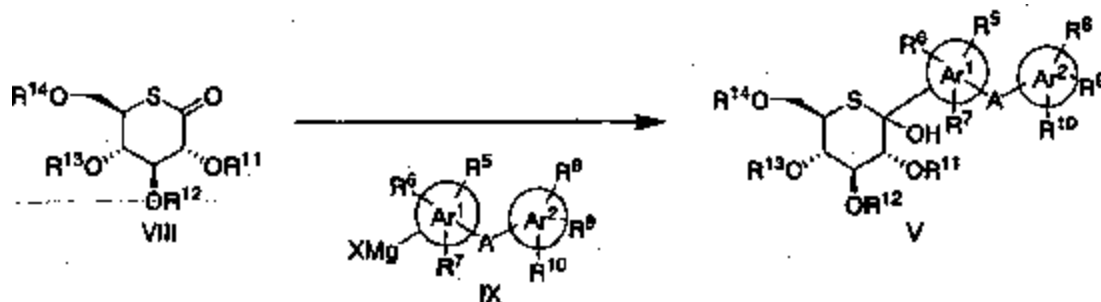
Otra realización de la presente invención es una sustancia farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de 1-tio-D-glucitol anteriores, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o hidratos de los mismos, junto con al menos una sustancia farmacéutica seleccionada entre el grupo que consiste en agentes de sensibilización de insulina, que se seleccionan entre el grupo que consiste en agonistas de $\text{PPAR}\gamma$, agonistas de $\text{PPAR}\alpha/\gamma$, agonistas de $\text{PPAR}\delta$ y agonistas de $\text{PPAR}\alpha/\gamma/\delta$; inhibidores de glicosidasa; biguanidas; aceleradores de la secreción de insulina; preparaciones de insulina; e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de 1-tio-D-glucitol anteriores, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos, junto con al menos una sustancia farmacéutica seleccionada entre el grupo que consiste en inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa, compuestos de fibrato, inhibidores de escualeno sintasa, inhibidores de acil-CoA:colesterol aciltransferasa, aceleradores del receptor de lipoproteínas de baja densidad, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales y anorécticos. Lo siguiente son realizaciones del método para producir el compuesto de la presente invención:

Una realización de la presente invención se refiere a un método para producir un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula I, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un hidrato del compuesto o la sal:



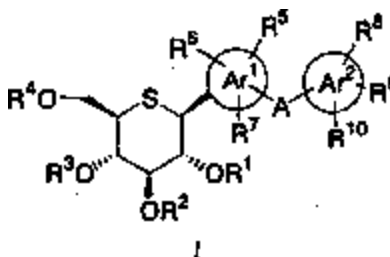
comprendiendo el método las etapas de añadir a una tiolactona de la siguiente fórmula VIII más de 1 equivalente de un reactivo de Grignard de la siguiente fórmula IX para obtener un compuesto V, reducir el compuesto V, y, si se desea, desproteger el compuesto resultante, de acuerdo con el siguiente esquema:



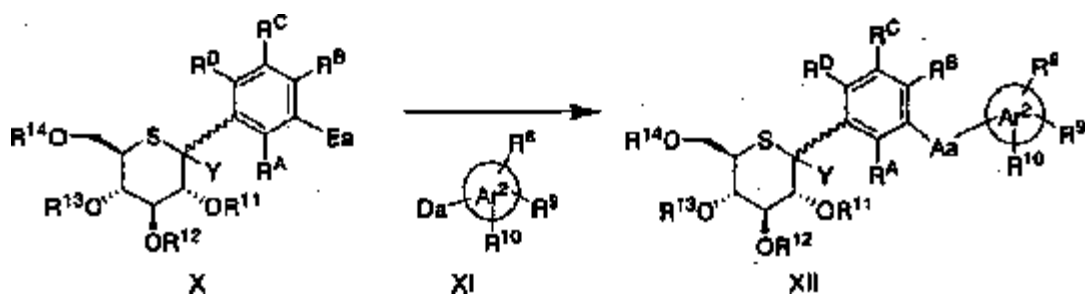
[en el que R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo alquilo C_{1-6} , $-\text{SiR}^{a13}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ o un grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{OMe}$ (donde R^{a1} representa un grupo alquilo C_{1-6}), X representa un átomo de halógeno, y Ar^1 , Ar^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido en la fórmula I.

Otra realización de la presente invención se refiere al método mencionado anteriormente, en el que antes de la etapa de añadir el reactivo de Grignard de la fórmula IX a la tiolactona de la fórmula VIII para obtener un compuesto V, se añaden aproximadamente de 0,8 a 1,2 equivalentes de R^{30}MgX (R^{30} representa un grupo alquilo C_{1-8} o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y X representa un átomo de halógeno) a la tiolactona de la fórmula VIII.

Otra realización de la presente invención se refiere a un método para producir un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula I, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un hidrato del compuesto o la sal:



comprendiendo el método la etapa (1) de añadir a un compuesto de la fórmula X un reactivo de la fórmula XI para obtener un compuesto XII, y la etapa (2) o reducir adicionalmente el compuesto XII, si Y es un grupo hidroxilo, para obtener un compuesto, en el que Y es hidrógeno, de una manera estereoselectiva de tipo β , y la etapa de desproteger el compuesto obtenido en (1) o (2), si se desea, de acuerdo con el siguiente esquema:



en el que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo (con la condición de que si Y es un átomo de hidrógeno, la posición 1 sea de configuración S),

R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo alquilo C_{1-6} , $-\text{SiR}^{a13}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ o un grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{OMe}$ (donde R^{a1} representa un grupo alquilo C_{1-6}), Ar^2 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los mismos significados que en la fórmula I, y R^A , R^B , R^C y R^D tienen los mismos significados que en la fórmula II,

Aa representa $-\text{CH(W)}(\text{CH}_2)n'$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)n$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ (donde W representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, n representa un número entero de 0 a 3, y n' representa un número entero de 0 a 2),

Ea representa $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{X}$, y

Da representa $-(\text{CH}_2)n'\text{Li}$, $-(\text{CH}_2)n'\text{MgX}$, $-\text{CH}_2\text{PPh}_3+\text{X}$, $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}^{a23})$, $-(\text{CH}_2)n\text{NH}_2$ o $-\text{SnBu}_4$ (donde X representa un átomo de halógeno,

R^{a23} representa un grupo alquilo C_{1-6} , n representa un número entero de 0 a 3, y n' representa un número entero de 0 a 2),

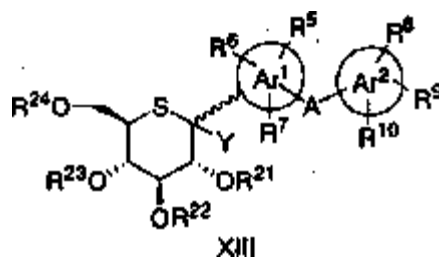
con la condición de que si Ea es $-\text{CHO}$, el compuesto X reacciona con el reactivo XI en el que Da es $-(\text{CH}_2)n'\text{Li}$, $-(\text{CH}_2)n'\text{MgX}$, $-\text{CH}_2\text{PPh}_3+\text{X}$ o $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}^{a23})$ para obtener el compuesto XII en el que Aa es $-\text{CH(W)}(\text{CH}_2)n'$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$,

si Ea es $-\text{CO}_2\text{H}$, el compuesto X se condensa con el reactivo XI en el que Da es $-(\text{CH}_2)n\text{NH}_2$ para obtener el compuesto XII en el que Aa es $-\text{CONH}(\text{CH}_2)n$, o

si Ea es $-\text{CH}_2\text{X}$, el compuesto X se condensa con el reactivo XI en el que Da es $-\text{SnBu}_4$ para obtener el compuesto XII en el que Aa es $-\text{CH}_2$.

Lo siguiente son realizaciones de un intermedio en el procedimiento para producir el compuesto de la presente invención:

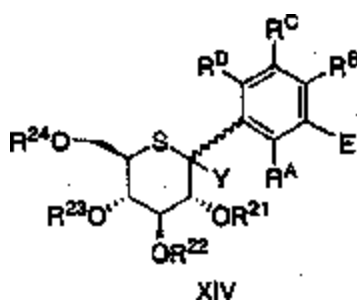
Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XIII I, o una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



[en la que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo (con la condición de que si Y es un átomo de hidrógeno, la posición 1 sea de configuración S), y

R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , $-\text{SiR}^{a13}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{a2}$, $-\text{COR}^{b1}$ o un grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{OMe}$ (donde cada uno de R^{a1} y R^{a2} representa un grupo alquilo C_{1-6} , y R^{b1} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} o un grupo fenilo), con la condición de que si Y es un átomo de hidrógeno, R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} no sean átomos de hidrógeno al mismo tiempo; y los otros símbolos son como se han definido en la fórmula I mencionada anteriormente]. El compuesto de la fórmula XIII, en la que Y es un átomo de hidrógeno, y R^{21} a R^{24} son los sustituyentes distintos de $-\text{SiR}^{a13}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, coincide con el compuesto mencionado anteriormente de la presente invención. Esto se debe a que el compuesto anterior no sólo funciona como intermedio, sino que también funciona como producto final que es un compuesto activo o su profármaco.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XIV, o a una sal del mismo, o a un hidrato del compuesto o la sal:



[en la que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo (con la condición de que si Y es un átomo de hidrógeno, la posición 1 sea de configuración S),

E representa -CHO, -CO₂H, -CO₂R^{a24} (donde R^{a24} representa un grupo alquilo C₁₋₆), -CH₂M^a (donde M^a representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno), un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo o un grupo 1,3-dioxan-2-ilo, R²¹, R²², R²³ y R²⁴ tienen los mismos significados que en la fórmula XIII, y R^A, R^B, R^C y R^D tienen los mismos significados que en la fórmula II].

Realizaciones de la invención

La presente invención se describirá ahora con detalle, pero sin limitarse a lo que se ha ejemplificado.

Las definiciones y ejemplificaciones de los términos usados en la presente invención pretenden ilustrar la memoria descriptiva y el alcance de las reivindicaciones, y se proporcionan sin limitación.

La expresión "grupo arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, monocíclico o policíclico condensado, que tiene de 6 a 15 átomos de carbono, y puede ejemplificarse por un grupo fenilo, un grupo naftilo (incluyendo un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo), un grupo pentalenilo, un grupo indenilo, un grupo indanilo, un grupo azuleno, un grupo heptalenilo y un grupo fluorenilo.

Se prefieren un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indenilo, un grupo indanilo y un grupo azuleno, y se prefieren más un grupo naftilo y un grupo fenilo.

La expresión "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o de anillo condensado, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Si el grupo heterocíclico aromático tiene un anillo condensado, incluye un grupo monocíclico parcialmente hidrogenado. Los ejemplos de dicho grupo heteroarilo incluyen un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo imidazolilo, a un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzo[b]tiofenilo, un grupo tieno[2,3-b]tiofenilo, un grupo (1,2)- y (1,3)-benzoxatiol, un grupo cromenilo, un grupo 2-oxocromenilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo quinolizínilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinnolinilo y un grupo carbazolilo.

La expresión "grupo heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Este grupo también se refiere, por ejemplo, a un grupo amino cíclico que tiene uno o más átomos de nitrógeno en el anillo, y que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno y átomos de azufre. Los ejemplos del grupo heterocicloalquilo incluyen un grupo morfolino, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo azepinilo, un grupo tiomorfolino, un grupo oxolanilo, un grupo oxanilo, un grupo dioxolanilo y un grupo dioxanilo.

La expresión "grupo arileno" se refiere a un grupo cíclico, aromático, divalente, unido a un resto 5-tioazúcar por un lado, y unido a -A- por el otro lado. Los ejemplos del grupo arileno incluyen un grupo fenileno, un grupo naftileno (incluyendo un grupo 1-naftileno y un grupo 2-naftileno), un grupo pentalenileno, un grupo indenileno, un grupo indanileno, un grupo azulenileno, un grupo heptalenileno y un grupo fluorenileno. Se prefieren un grupo fenileno, un grupo naftileno, un grupo indenileno, un grupo indanileno y un grupo azulenileno, y se prefieren más un grupo naftileno y un grupo fenileno.

La expresión "grupo heteroarileno" se refiere a un grupo heterocíclico, aromático, divalente, unido a un resto 5-tioazúcar por un lado, y unido a -A- por el otro lado. Los ejemplos de dicho grupo heteroarileno incluyen un grupo pirazolileno, un grupo tiazolileno, un grupo isotiazolileno, un grupo tiadiazolileno, un grupo imidazolileno, un grupo furileno, un grupo tienileno, un grupo oxazolileno, un grupo isoxazolileno, un grupo pirrolileno, un grupo imidazolileno, un grupo (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolileno, un grupo tetrazolileno, un grupo piranileno, un grupo piridileno, un grupo pirimidinileno, un grupo pirazinileno, un grupo piridazinileno, un grupo quinolileno, un grupo isoquinolileno,

un grupo benzofuranileno, un grupo isobenzofuranileno, un grupo indolileno, un grupo isoindolileno, un grupo indazolileno, un grupo benzoimidazolileno, un grupo benzotriazolileno, un grupo benzoxazolileno, un grupo benzotiazolileno, un grupo benzo[b]tiofenileno, un grupo cromenileno, un grupo 2-oxocromenileno, un grupo benzotiadiazolileno, un grupo quinolizinileno, un grupo ftalazinileno, un grupo naftiridinileno, un grupo quinoxalinileno, un grupo quinazolinileno, un grupo cinnolinileno y un grupo carbazolileno.

La expresión "grupo heterocicloalquileo" se refiere a un grupo de anillo heterocicloalquileo divalente unido a un resto 5-tioazúcar por un lado, y unido a -A- por el otro lado. Los ejemplos de dicho grupo heterocicloalquileo incluyen un grupo morfolinileno, un grupo piperidinileno, un grupo piperazinileno, un grupo pirrolidinileno, un grupo azepinileno, un grupo tiomorfolinileno, un grupo oxolanileno, un grupo oxanileno, un grupo dioxolanileno y un grupo dioxanileno.

En el compuesto de la presente invención, dependiendo del tipo de Ar^1 , de los tres sustituyentes R^5 , R^6 y R^7 , no todos pueden estar unidos a este grupo.

La expresión "grupo alquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y puede ejemplificarse por un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo terc-amilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo neopentilo y un grupo n-hexilo.

La expresión "grupo alqueno C_{2-6} " se refiere a un grupo hidrocarburo alifático, de cadena lineal o de cadena ramificada, que tiene un doble enlace y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y puede ejemplificarse por un grupo etenilo, un grupo propenilo y un grupo butenilo.

La expresión "grupo alquino C_{2-6} " se refiere a un grupo hidrocarburo alifático, de cadena lineal o de cadena ramificada, que tiene un triple enlace y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y puede ejemplificarse por un grupo etinilo, un grupo propinilo y un grupo butinilo.

Como "átomo de halógeno", se nombran un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

La expresión "grupo aralquilo C_{7-10} " se refiere a un grupo arilalquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono, y puede ejemplificarse por un grupo bencilo y un grupo feniletilo.

La expresión "grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido" en las definiciones de R^1 a R^4 , R^{11} a R^{14} y R^{21} a R^{24} se refiere a un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes para el grupo aralquilo C_{7-12} son uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, $-NO_2$ y $-OMe$. El sustituyente preferido es un átomo de cloro, $-NO_2$ y $-OMe$. Los ejemplos del grupo aralquilo C_{7-12} sustituido incluyen un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo 4-clorobencilo y un grupo 4-nitrobencilo.

La expresión "grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los sustituyentes para el grupo alquilo C_{1-8} son uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo. El número preferido de los átomos de halógeno de sustitución es de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 4. Son átomos de halógeno preferidos un átomo de cloro y un átomo de flúor y más preferiblemente un átomo de flúor. El número preferido de grupos hidroxilo de sustitución es de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 3. Los ejemplos del grupo alquilo C_{1-8} sustituido incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo 1,1,1-trifluoroetilo, un grupo 1,1,1-trifluoropropilo, un grupo 1,1,1-trifluorobutilo, un grupo 1,3-difluoroprop-2-ilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo (tal como un grupo 1-hidroxietilo), un grupo hidroxipropilo y un grupo hidroxibutilo. Se prefieren un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo 1,1,1-trifluoroetilo, un grupo 1,3-difluoroprop-2-ilo, un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo. Se prefieren más un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo 1,1,1-trifluoroetilo, un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo.

La expresión "grupo cicloalquilo C_{3-7} " se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y puede ejemplificarse por un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo. Se prefieren un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo, y se prefieren más un grupo ciclopropilo y un grupo ciclobutilo.

La expresión "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno" se refiere a un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El número de átomos de halógeno de sustitución es 1 o más. El número preferido de átomos de halógeno para sustitución es de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 4. Son átomos de halógeno preferidos un átomo de cloro y un átomo de flúor, y más preferiblemente un átomo de flúor. Los ejemplos de grupo alquilo C_{1-6} sustituido incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo 1,1,1-trifluoroetilo.

El término "grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido o sin sustituir

que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los sustituyentes para el grupo cicloalquilo se refieren a uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a13} (o -OR^{a18}) (cada uno de R^{a13} y R^{a18} representa un grupo alquilo C₁₋₆).

La expresión "grupo arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes para el grupo arilo se refiere a uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a14} (o -OR^{a19}) (cada uno de R^{a14} y R^{a19} representa un grupo alquilo C₁₋₆). Son sustituyentes preferidos un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo metoxi y un grupo etoxi. Los ejemplos del grupo arilo sustituido incluyen un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-hidroxifenilo y un grupo 4-metoxifenilo.

La expresión "grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 10 átomos de carbono. Los sustituyentes para el grupo aralquilo se refieren a uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a15} (o -OR^{a17} o -OR^{a20}) (cada uno de R^{a15}, R^{a17} y R^{a20} representa un grupo alquilo C₁₋₆). Son sustituyentes preferidos un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo metoxi y un grupo etoxi. Los ejemplos del grupo aralquilo C₇₋₁₀ sustituido incluyen un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo 4-clorobencilo y un grupo 4-clorofeniletilo.

La expresión "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes para el grupo heteroarilo se refieren a uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆, y -OR^{a21} R^{a21} representa un grupo alquilo C₁₋₆). Son sustituyentes preferidos un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo metoxi y un grupo etoxi. Se prefieren más un grupo metilo y un grupo etilo. Los ejemplos del grupo heteroarilo sustituido incluyen un grupo 4-metiltiazol-2-ilo, un grupo 2-metilpiridin-5-ilo, un grupo 1-metilpirazol-4-ilo, un grupo 1-etilpirazol-4-ilo, un grupo 1-metilpirrolilo, un grupo 2-metilimidazolilo y un grupo 4-metoxiindolilo.

La expresión "grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes para el grupo heterocicloalquilo se refieren a uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a16} (o -OR^{a22}) (cada uno de R^{a16} y R^{a22} representa un grupo alquilo C₁₋₆). Son sustituyentes preferidos un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₄, de los cuales se prefieren más un grupo metilo y un grupo etilo. Los ejemplos del grupo heterocicloalquilo sustituido incluyen un grupo 4-metilpiperazin-1-ilo y un grupo 4-etilpiperazin-1-ilo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal con un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, amonio o alquilamonio, una sal con un ácido mineral, o una sal con un ácido orgánico. Los ejemplos incluyen una sal sódica, una sal potásica, una sal cálcica, una sal de amonio, una sal de aluminio, una sal de trietilamonio, un acetato, un propionato, un butirato, un formiato, un trifluoroacetato, un maleato, un tartrato, un citrato, un estearato, un succinato, un etilsuccinato, un lactobionato, un gluconato, un glucoheptonato, un benzoato, un metanosulfonato, un etanosulfonato, un 2-hidroxietanosulfonato, un bencenosulfonato, un paratoluenosulfonato, un laurilsulfato, un malato, un aspartato, un glutamato, un adipato, una sal con cisteína, una sal con N-acetilcisteína, un clorhidrato, un bromhidrato, un fosfato, un sulfato, un yodhidrato, un nicotinato, un oxalato, un picrato, un tiocianato, un undecanoato, una sal con un polímero acrílico y una sal con un polímero de carboxivinilo.

El término "sal" se refiere a una sal con un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, amonio o alquilamonio, una sal con un ácido mineral, o una sal con un ácido orgánico, pero incluye una sal distinta de una sal farmacéuticamente aceptable.

Como algunos de los compuestos e intermedios de la presente invención pueden tener un centro quiral, se presentan como diversos diastereómeros o enantiómeros. Algunos de los compuestos e intermedios de la presente invención también se presentan, por ejemplo, como tautómeros ceto-enol. Además, algunos de los compuestos e intermedios de la presente invención se presentan como isómeros geométricos (forma E, forma Z). Por lo tanto, los compuestos e intermedios de la presente invención todos los isómeros individuales mencionados anteriormente y mezclas de ellos.

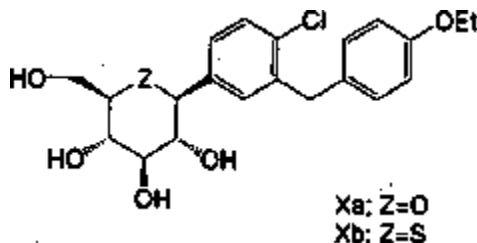
Como se mostrará en los Ejemplos de Ensayo presentados más adelante, los compuestos de la presente invención muestran la actividad de inhibir la actividad del cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) relacionada con la reabsorción de glucosa en el riñón, y pueden proporcionar excelentes perfiles farmacéuticos en el efecto de prevenir o tratar la diabetes, enfermedades relacionadas con la diabetes o complicaciones diabéticas.

Además, los compuestos de la presente invención, que se describirán de forma concreta a continuación, son excelentes en que tienen una alta cristalinidad, en su fácil purificación, almacenamiento y fabricación farmacéutica, y en su facilidad de manipulación como fármacos. De los compuestos de la presente invención, los compuestos de la fórmulas I, IA, II, III y IV, en las que R¹ a R⁴ son hidrógeno, muestran una cristalinidad muy elevada.

Entre los compuestos de glucitol convencionales había muchas sustancias amorfas, que requerían cristalizarse junto

con aminoácidos adecuados, tales como fenilalanina y pirrolina, durante la fabricación farmacéutica (Patente de Estados Unidos US6774112). Sin embargo, los compuestos de la presente invención que tienen glucitol convertido en 1-tio-glucitol son muy cristalinos, y por lo tanto, no necesitan co-cristalizarse con aminoácidos.

- 5 Por ejemplo, los compuestos de glucitol Xa descritos en la Patente de Estados Unidos US6515117 se describen como vidriosos, y tienen una baja cristalinidad. Por otro lado, los compuestos Xb de la presente invención que son 1-tio-glucitol son cristales pulverulentos incoloros que tienen un punto de fusión de 79,0 a 83,0 °C.



10 Las realizaciones preferidas de los compuestos de la presente invención se enumerarán a continuación.

En las fórmulas I y IA, son ejemplos preferidos de A $-(CH_2)_n-$ (donde n representa un número entero de 0 a 3, preferiblemente n = 1 ó 2), $-CONH(CH_2)_n-$ (donde n representa un número entero de 0 a 3, preferiblemente n = 0) o $-(CH_2)_nCH=CH-$ (donde n representa un número entero de 0 a 3, preferiblemente n = 0 ó 1), y $-O-$.

El ejemplo más preferido de A es CH_2- .

En las fórmulas I y IA, la posición de unión preferida de $A-Ar^2$ es la posición meta con respecto al tioazúcar.

20 Las realizaciones preferidas de los compuestos de la fórmula II de acuerdo con la presente invención se mencionarán a continuación.

En la fórmula (II), R^A y R^C son preferiblemente átomos de hidrógeno.

25 El sustituyente preferido como R^B es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-8} o $-O-(CH_2)_m-Q'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, preferiblemente m' = 1, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-CO_2H$, $-OR^{c2}$, $-CO_2R^{a8}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{a9}$, $-CONR^{a10}R^{a10}$, $-NH_2$, $-NHR^{a11}$, $-NR^{a12}R^{a12}$ o $-NHCO_2R^{d5}$ (donde cada uno de R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y R^{d5} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} }}, o $-OR^{f1}$ (donde R^{f1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno; o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a15}$ (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C_{1-6})).

35 Preferiblemente, R^B es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} o $-O-CH_2-Q'$ [donde Q' representa $-CO_2H$ o $-CO_2R^{a8}$ (R^{a8} es como se ha definido anteriormente)], y de forma particularmente preferida, un grupo metilo, un átomo de cloro o un grupo metoxi.

40 El sustituyente preferido como R^D es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} o $-OR^{f2}$ (donde R^{f2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno; o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a15}$ (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C_{1-6})).

45 Preferiblemente, R^D es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_{1-6} , y de forma particularmente preferida, un grupo hidroxilo o un grupo metoxi.

50 El sustituyente preferido como R^E y R^F son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-8} o $-OR^{c3}$ (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno).

Preferiblemente, R^E y R^F son átomos de hidrógeno o átomos de flúor.

55 El sustituyente preferido como R^C es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo.

De ellos, se prefiere un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo. Se prefiere particularmente un grupo metilo; un grupo etilo; un grupo isopropilo o un grupo hidroximetilo.

5 Otros sustituyentes preferidos como R^G son -CO₂H, -OR^{c1}, -CO₂R^{a3}, -CONH₂, -CONHR^{a4}, -CONR^{a5}R^{a5}, -COR^{d1}, -OCOR^{d2}, -SR^{e1}, -SOR^{e2}, -SO₂R^{e3}, -NHR^{a6} o -NR^{a7}R^{a7} (donde cada uno de R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} y R^{a7} representa un grupo alquilo C₁₋₆, R^{c1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} y R^{d2} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, y cada uno de R^{e1}, R^{a2} y R^{e3} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo o un grupo toliilo).

De ellos, se prefieren -CO₂H, -OR^{c1}, -CO₂R^{a3}, -SR^{e1} y -NR^{a7}R^{a7} (donde R^{c1}, R^{a3}, R^{e1} y R^{a7} son como se han definido anteriormente). Se prefieren particularmente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropiloxi, un grupo metiltio y -CO₂Me.

Otro sustituyente preferido como R^G es -O-(CH₂)^{m'}-Q' {donde m' representa un número entero de 1 a 4, preferiblemente m' = 1 ó 2, y Q' representa un grupo hidroxilo, -CO₂H, -OR^{c2}, -CO₂R^{a8}, -CONH₂, -CONHR^{a9}, -CONR^{a10}R^{a10}, -NH₂, -NHR^{a11} o -NR^{a12}R^{a12} (donde cada uno de R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C₁₋₆, y R^{c2} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno)}.

De ellos, se prefieren -O-CH₂CO₂Me, -O-CH₂CO₂H, -O-CH₂CONMe₂, -O-CH₂CH₂OH- y -O-CH₂CH₂NMe₂.

Otro sustituyente preferido como R^G es -OR^{f2} {donde R^{f2} representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a13} (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C₁₋₆); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a16} (donde R^{a16} representa un grupo alquilo C₁₋₆), o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a22} (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C₁₋₆).

De ellos, se prefieren un grupo -O-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo -O-heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalquilo.

Se prefieren particularmente un grupo tetrahidropiraniloxi, un grupo ciclopentiloxi y un grupo morfolino.

Las realizaciones preferidas del compuesto de la fórmula III de acuerdo con la presente invención se mencionarán a continuación.

En la fórmula (III), Ar³ representa preferiblemente un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tiofenilo, un grupo tieno[2,3-b]tiofenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo indolilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo isoxazolilo.

R^{8a}, R^{9a} y R^{10a}, que son los sustituyentes del grupo Ar³, son iguales o diferentes, y cada uno representa preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₈, o un grupo alcoxi C₁₋₆.

Si Ar³ es un grupo tienilo, se prefiere que al menos uno de R^{8a}, R^{9a} y R^{10a} sea un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a19} (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C₁₋₆), o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a21} (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C₁₋₆), y cada uno de los otros sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₈ o un grupo alcoxi C₁₋₆.

Las realizaciones preferidas del compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la presente invención se mencionarán a continuación.

En la fórmula (IV), Ar⁴ representa preferiblemente un grupo tienileno, un grupo benzo[b]tiofenileno o un grupo piridileno. Se prefiere que cada uno de R^{20a}, R^{21a}, R^j y R^k, que son los sustituyentes del grupo Ar⁴, sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₈ o un grupo alcoxi C₁₋₆. R^l es preferiblemente el mismo que cualquiera de los nombrados como sustituyentes preferidos como R^G.

Los compuestos concretos preferidos de la presente invención se indican a continuación.

(1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
(1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
(1S)-1,5-Anhidro-1-[3-[(1-benzotien-2-il)metil]-4-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol

- (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-4-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-[(1-benzotien-2-il)metil]-4-clorofenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-[(1-benzotien-2-il)metil]-fenil]-1-tio-D-glucitol
 5 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-6-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-[(1-benzotien-2-il)metil]-6-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-6-hidroxifenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4,6-dimetoxi-3-(4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-4-fluorofenil]-1-tio-D-glucitol
 10 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-4-hidroxifenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(2,5-difluoro-4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(3-fluoro-4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(3-cloro-4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol
 15 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(3,4-dimetoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-metoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-6-methoy-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-t-butilbencil)-4-clorofenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(2-fluoro-4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 20 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-[(1-benzotien-2-il)metil]-4,6-dimetoxifenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-metilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-metiltiobencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-hidroxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-etilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 25 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-isopropilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-metilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-6-hidroxi-4-metilpencil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-[(1-benzofuran-2-il)metil]-4-clorofenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-etoxibencil)-6-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol
 30 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-4,6-dihidroxifenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-etilbencil)-6-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-etilbencil)-6-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[4-cloro-3-(4-isopropilbencil)-6-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol
 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-metilbencil)-6-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol
 35 (1S)-1,5-Anhidro-1-[3-(4-isopropilbencil)-6-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol

Los intermedios de la fórmula XV de acuerdo con la presente invención se caracterizan por tener el sustituyente -OR^{h2}. La posesión de este sustituyente produce la ventaja de que el rendimiento y selectividad para la síntesis de este intermedio son mejores que los del compuesto que carece de este sustituyente.

Concretamente, en el método para producir el intermedio de la fórmula XV (por ejemplo, Esquema 8 que se indica más adelante), el rendimiento en la reacción de Friedel-Crafts es alto. Si el producto deseado es el compuesto de la fórmula XV en la que Ar⁵ es un grupo fenilo en la posición para con respecto al enlazador, sólo se forman los productos para-sustituídos y algunos isómeros de posición (productos orto-sustituídos) se forman usando este método.

Además, de los intermedios de la fórmula XV de acuerdo con la presente invención, el compuesto en el que G² representa un grupo oxo junto con G² (correspondiente al N° de compuesto del Esquema 8) y el compuesto en el que G^{2a} y G² son átomos de hidrógeno (correspondiente al compuesto IIA del Esquema 8) tienen buena cristalinidad en muchos casos, y pueden recristalizarse fácilmente en forma de polvos incoloros.

Las realizaciones preferidas del intermedio de la fórmula XV de acuerdo con la presente invención se mencionarán a continuación.

Si Ar⁵ es un grupo fenilo, G^{3a} representa preferiblemente un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo; SR^{a25}; -SOR^{a25}; -SO₂R^{a25}; o -OR^{h1} (donde R^{a25} representa un grupo alquilo C₁₋₆, y R^{h1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), y más preferiblemente representa un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, -SMe, -SOMe, -SO₂Me, o un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo benciloxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno. La posición de sustitución por G^{3a} es preferiblemente la posición para con respecto al enlazador. Los otros símbolos son como se han definido en la fórmula XV, pero más preferiblemente, G^{3b} y G^{3c} son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

Si Ar⁵ es un grupo benzo[b]tiofenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiazolilo o un grupo piridilo, cada uno de

G^{3a} , G^{3b} y G^{3c} representa preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-8} o un grupo alcoxi C_{1-6} .

Si Ar^5 es un grupo tienilo, se prefiere que G^{3a} sea un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a19}$ (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a21}$ (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C_{1-6}), y G^{3b} y G^{3c} son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-8} o un grupo alcoxi C_{1-6} .

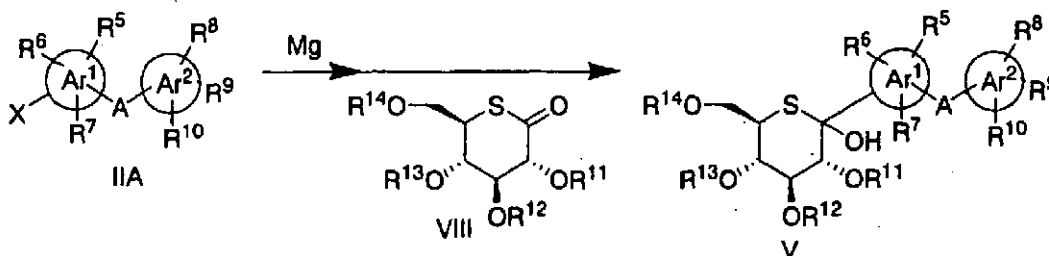
Ar^5 es preferiblemente un grupo fenilo.

A continuación se describirán con detalle varios métodos para producir los compuestos de la presente invención, pero sin limitarse a los ilustrados. Hasta ahora, ha habido un informe de que los derivados de D-glucitol pueden sintetizarse a través de C-aril glucopiranosido que puede formarse por adición de un equivalente de aril litio o un reactivo de arilo de Grignard a derivados de gluconol-actona (documento de patente 12). Sin embargo, el 1-tio-glucitol de la presente invención no se produjo de forma satisfactoria por métodos realizados en las mismas condiciones que se han mencionado anteriormente. Los inventores han descubierto, como resultado de intensos estudios, que el 1-tio-glucitol se produce por métodos que emplean las condiciones que se describen a continuación.

(Método 1 para producir el compuesto de la presente invención)

El compuesto de la fórmula V se obtiene a partir del compuesto de la fórmula IIA (aglicon) y el compuesto de la fórmula VIII (tiolactona) por los métodos mostrados en los Esquemas 1 a 3. Después, el compuesto de la fórmula V se reduce y, si es necesario, se desprotege adicionalmente, como se muestra en el Esquema 4, por lo que puede producirse el compuesto de la fórmula I. El método para sintetizar el compuesto de la fórmula IIA (aglicona) se muestra en los Esquemas 5 a 8, y el método para sintetizar el compuesto de la fórmula VIII (tiolactona) se muestra en el Esquema 9.

Esquema 1: Reacción 1 de formación de unión carbono-carbono entre aglicon y 5-tiosazúcar



Esquema 1

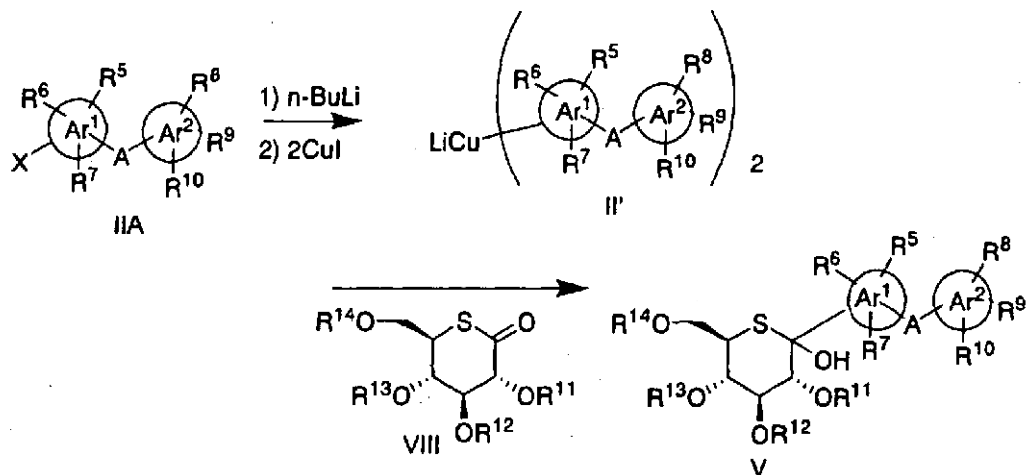
en el que X representa un átomo de halógeno, especialmente bromo, yodo o cloro, Ar^1 representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente.

Como se muestra en el esquema 1, el compuesto V puede obtenerse añadiendo una tiolactona (compuesto VIII) a un reactivo de Grignard preparado a partir de un haluro de arilo, un haluro de heteroarilo o un haluro de heterocicloalquilo (compuesto IIA) y magnesio. La cantidad del reactivo de Grignard añadida a la tiolactona es aproximadamente 2 o más equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 2,2 equivalentes para obtener aproximadamente 1 equivalente del compuesto deseado V. La temperatura de reacción en esta ocasión es preferiblemente de -20°C a 25°C . Como disolvente para preparar el reactivo de Grignard, se indican éter dietílico, tetrahidrofurano o diglima. Como aditivo, puede usarse una cantidad catalítica de yodo o 1,2-dibromoetano. La temperatura de reacción en esta ocasión es de 25°C a 150°C , preferiblemente de 40°C a 100°C .

Un aril-litio, un heteroaril-litio o un heterocicloalquilo litio, que se ha sintetizado haciendo reaccionar el compuesto IIA y un reactivo de litio seleccionado entre n-butil-litio, terc-butil-litio y mesitil litio (2,4,6-trimetil-fenil-litio) de -78°C a -20°C , no reacciona con el compuesto VIII. Sin embargo, se añade bromuro de magnesio (MgBr_2) al aril-litio, el heteroaril-litio o el heterocicloalquilo litio para preparar un reactivo de Grignard, que puede hacerse reaccionar con el compuesto VIII. Como disolvente usado en esta reacción, se indican éter dietílico, tetrahidrofurano o similares, y la

temperatura de reacción es preferiblemente de -20 °C a 25 °C.

Esquema 2: Reacción 2 de formación de unión carbono-carbono entre aglicon y 5-tioazúcar

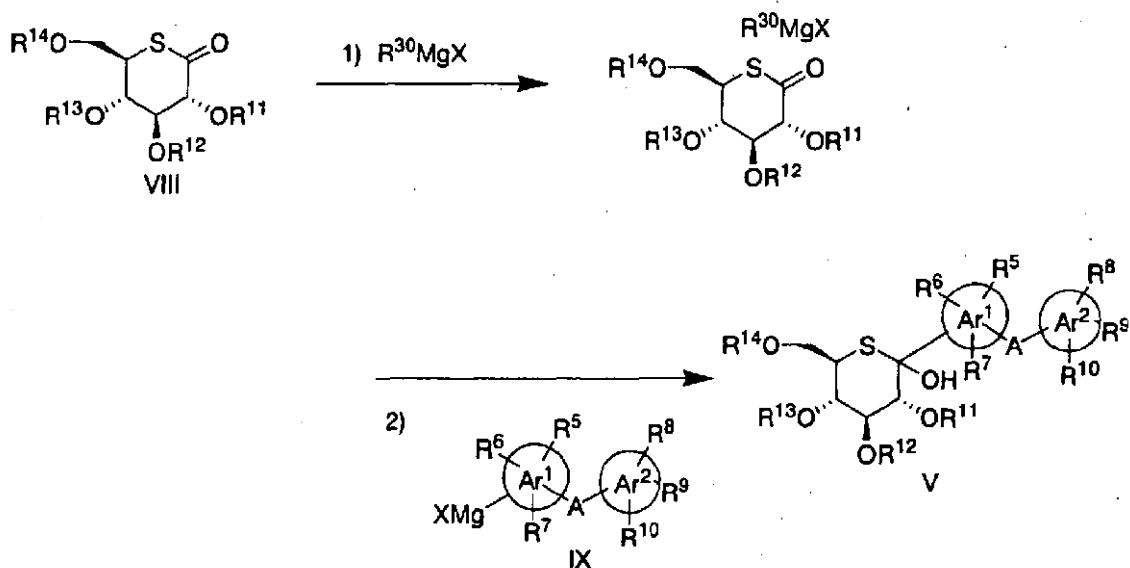


Esquema 2

en el que Ar¹ representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente

Como se muestra en el Esquema 2, el compuesto V también puede sintetizarse añadiendo un haluro metálico, por ejemplo, yoduro de cobre (I) o cloruro de cesio, a un aril-litio, un heteroaril-litio o un heterocicloalquilo litio, que pueden prepararse de la misma manera que se ha mencionado anteriormente, para formar un complejo (compuesto II') por transmetalación, y haciendo reaccionar este compuesto con el compuesto VIII. La temperatura de reacción durante la preparación de dicho reactivo de litio es preferiblemente de -78 °C a -20 °C. Como disolvente usado en esta reacción, se nombran éter dietílico, tetrahidrofurano o similares. Después, el reactivo de litio resultante se añade gota a gota a una suspensión de yoduro de cobre o cloruro de cesio y éter dietílico, por medio de los cual puede prepararse el complejo IP. La temperatura de reacción es de -78 °C a 0 °C, preferiblemente de -25 °C a 0 °C. Después, la tiolactona VIII se añade en las mismas condiciones que en el Esquema 1, o el complejo IP se añade a la tiolactona VIII, pudiendo obtener de esta forma el compuesto V.

Esquema 3: Reacción 3 de formación de la unión carbono-carbono entre aglicon y 5-tioazúcar

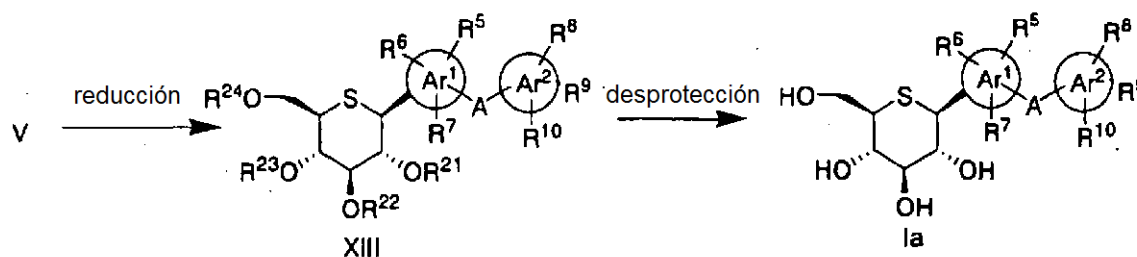


Esquema 3

en el que Ar^1 representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, R^{30} representa un grupo alquilo C_{1-8} o un grupo cicloalquilo C_{3-7} y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente

- 5 El método que se muestra en el Esquema 3 puede disminuir el número de equivalente del compuesto IIA, que se necesita para la reacción, con respecto a la tiolactona VIII. Tomando ventaja del hecho de que la tiolactona VIII no reacciona con 1 equivalente de un reactivo de Grignard, se añaden de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,0 equivalentes, de R^{30}MgX a la tiolactona VIII. Como haluro de alquilmagnesio C_{1-8} en esta ocasión, es adecuado cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio o cloruro de t-butilmagnesio. Como haluro de cicloalquilmagnesio C_{3-7} , se nombra, por ejemplo, cloruro de ciclohexilmagnesio. Como disolvente usado, es adecuado éter dietílico, tetrahidrofurano o similar. La temperatura de reacción es preferiblemente de -20°C a 25°C . Después, se añade una reacción de Grignard IX preparada a partir del compuesto IIA, después de los cual la tiolactona reacciona selectivamente con IX sin reaccionar con el R^{30}MgX añadido inicialmente, dando como resultado que pueda obtenerse el compuesto deseado V. La cantidad del reactivo de Grignard IX puede ajustarse dependiendo de la cantidad que se necesite del compuesto deseado V. Aproximadamente 1 equivalente del reactivo de Grignard IX es suficiente para obtener aproximadamente 1 equivalente del compuesto deseado. El disolvente preferido en esta ocasión es éter dietílico o tetrahidrofurano y la temperatura de reacción es preferiblemente de -20°C a 25°C .
- 20 De acuerdo con el método descrito anteriormente, puede reducirse el número de equivalentes del caro compuesto IIA y se ha hecho posible sintetizar eficazmente 1-tio-glucitol.

Esquema 4: Reacción de reducción y reacción de desprotección



Esquema 4

en el que los símbolos tienen los mismos significados que se han dado anteriormente.

- Después, como se muestra en el Esquema 4, el compuesto V se reduce para que el compuesto XI11 de la presente invención sea capaz de sintetizarse de una manera estereoselectiva de tipo p. Como agente reductor adecuado para esta reacción, se usa Et_3SiH , $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ o Ph_2SiHCl y se sombra $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CF_3COOH o InCl_3 como ácido de Lewis. Como disolvente, se nombran cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o una mezcla de disolventes de estos disolventes. En esta reacción de reducción, se forman compuestos α como subproductos a una proporción, de mucho porcentaje al 15%. Sin embargo, combinando reactivos o disolventes de reacción, puede disminuirse la proporción de subproductos. Un reactivo preferido como agente reductor es Et_3SiH o $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$, más preferiblemente Et_3SiH . Un reactivo preferido como ácido de Lewis es $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ o CF_3COOH , más preferiblemente $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$. La temperatura de reacción es de -60°C a 25°C , preferiblemente de -40°C a 0°C . Entre otros, la selección del disolvente es importante y el disolvente adecuado es preferiblemente acetonitrilo o una mezcla con acetonitrilo, tal como acetonitrilo-cloroformo o acetonitrilo-diclorometano.

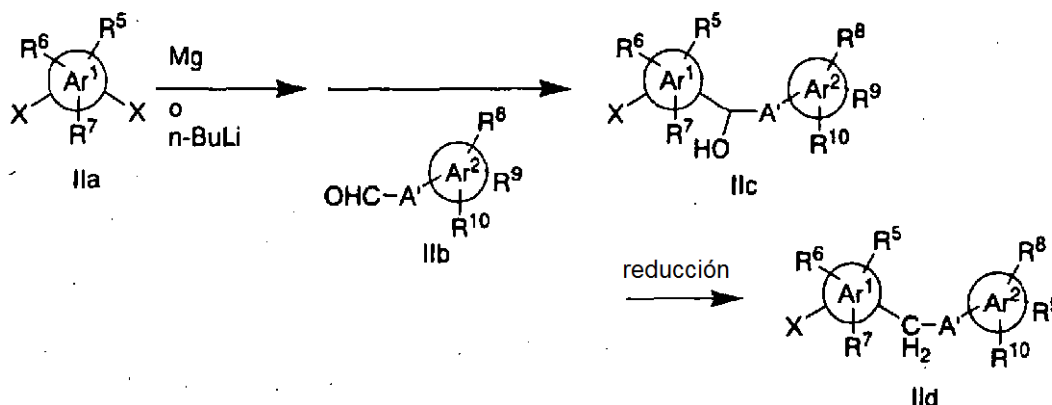
R^{21} a R^{24} se retiran de $-\text{OR}^{21}$ a $-\text{OR}^{24}$ del compuesto XIII de la presente invención por métodos adecuados, mediante los cuales los sustituyentes se convierten en hidroxilo capaces de obtener el compuesto Ia de la presente invención.

- Si R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son grupos bencilo o grupos 4-metoxibencilo, por ejemplo, R^{21} a R^{24} pueden retirarse por hidrogenación catalítica en una atmósfera de hidrógeno con el uso de un catalizador, tal como paladio/carbono activado, hidróxido de paladio o platino-paladio/carbono activado. Como disolvente usado en esta reacción, pueden mencionarse metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo y ácido acético. Como alternativa, R^{21} a R^{24} pueden retirarse usando un ácido de Lewis, tal como BCl_3 , $\text{BCl}_3\text{-Me}_2\text{S}$, BBr_3 , AlCl_3 , CF_3COOH o TfOH . Son ejemplos de un disolvente usado en esta reacción, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter dietílico, tetrahidrofurano y anisol. Prudentemente, la temperatura de reacción es de -78°C a 40°C .

Si R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son grupo alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), se hace que $t\text{-BuOK}$ actúe en ellos, en dimetilsulfóxido, para

isomerizarlos ($-\text{CH}=\text{CHCH}_3$), momento en el que los grupos isomerizados pueden retirarse con el uso de ácido clorhídrico o HgCl_2/HgO . Como alternativa, R^{21} a R^{24} pueden retirarse usando, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PdCl_2 o paladio/carbono activado en presencia de un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido p-toluenosulfónico hidrato o ácido N,N'-dimetilbarbitúrico. Como disolvente usado en esta reacción, se nombra acetonitrilo, éter dietílico o tetrahidrofurano. Prudentemente, la temperatura de reacción es de 25 °C a 100 °C.

Esquema 5: Método 1 para sintetizar la porción aglicón



Esquema 5

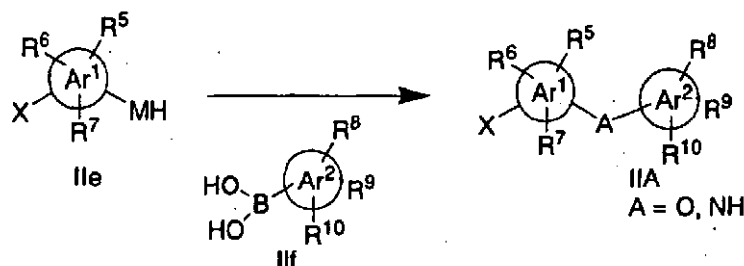
en el que A' representa $-(\text{CH}_2)_n-$ (n representa un número entero de 0 a 2), $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$, Ar^1 representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente.

Si A es $-(\text{CH}_2)_n-$ (n representa un número entero de 1 a 3) en el compuesto IIA, como intermedio, este compuesto puede sintetizarse en referencia a la Publicación de Patente Internacional WO0127128. Como alternativa, el intermedio IIId puede producirse de acuerdo con el Esquema 5.

Un compuesto IIa se forma en un reactivo de Grignard con el uso de 1 equivalente de magnesio por el método descrito anteriormente. Como alternativa, el compuesto IIa se forma en un monoaril-litio con el uso de 1 equivalente de n -butil-litio o tert -butil-litio. Después, un compuesto IIId disponible en el mercado se añade al reactivo de Grignard o el monoaril-litio, mediante el cual puede sintetizarse un compuesto IIc. Como disolvente usado en esta reacción, se nombran éter dietílico o tetrahidrofurano. Preferiblemente, la temperatura de reacción es de -78 °C a 25 °C.

Después, el compuesto IIc se reduce, es decir, se hace reaccionar con Et_3SiH , $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ o Ph_2SiHCl , por ejemplo, en presencia de un ácido de Lewis, mediante el cual puede sintetizarse un compuesto IIId. Como ácido de Lewis usado en esta reacción, se nombran $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CF_3COOH o InCl_3 . Como disolvente, se indican cloroformo, diclorometano, acetonitrilo o una mezcla de disolventes de estos disolventes. Preferiblemente, se nombran la mezcla de disolvente con acetonitrilo, tal como acetonitrilo-cloroformo o acetonitrilo-diclorometano. La temperatura de reacción aquí es de 60 °C a 25 °C, preferiblemente de -30 °C a 25 °C.

Esquema 6: Método 2 para sintetizar la porción aglicón

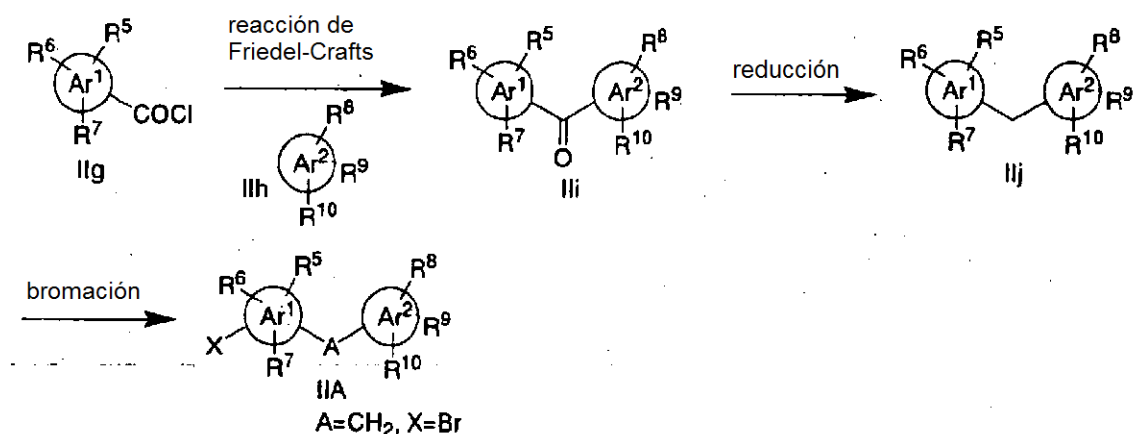


Esquema 6

en el que M representa -O- o -NH-, Ar¹ representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente

- Un compuesto Iie se acopla con un derivado de ácido arilbórico, ácido heteroarilbórico o ácido heterocicloalquilbórico IIf con el uso de un catalizador de paladio o un catalizador de cobre en presencia de una base, mediante la cual un compuesto IIA, en el que A es -O- o -NH- puede obtenerse. Como catalizador de paladio, se nombran Pd₂(OAc)₂, Pd(dba)₂, carbono activado con paladio, dba: dibencilideno acetona o Pd(PPh₃)₄, por ejemplo. Como catalizador de cobre, se prefiere Cu(OAc)₂. Son ejemplos de la base que se usa, t-BuOK, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOH, piridina o trietilamina. Como disolvente usado en esta reacción, se indican cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano.

Esquema 7: Método 3 para sintetizar la porción aglicón

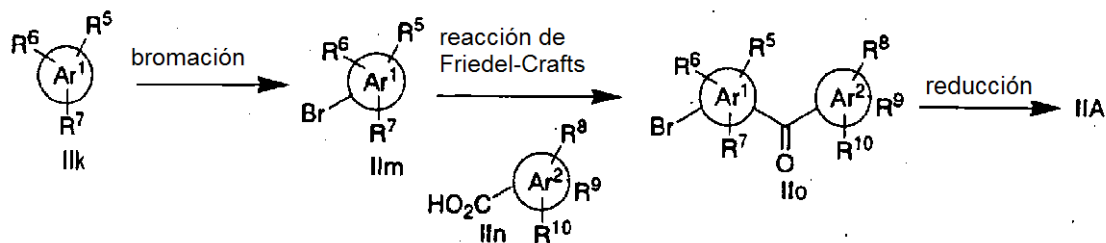


Esquema 7

- En el que Ar¹ representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, y los otros símbolos tienen los significados que se les han dado anteriormente.

- La reacción de Friedel-Crafts se realiza los compuestos IIg y IIh, mediante la cual puede obtenerse un compuesto Iii. Como ácido de Lewis usado en esta reacción, se nombran AlCl₃, CF₃COOH o EtAlCl₂. Como disolvente, se indican cloroformo, diclorometano o tolueno. La temperatura de reacción usada aquí es de -30 °C a 60 °C, preferiblemente de -15 °C a 25 °C. Después, un compuesto IIj puede obtenerse por el mismo método que la reducción mostrada en el Esquema 5. Además, el compuesto IIj se broma selectivamente en posición usando bromo, bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro de hidrógeno o N-bromosuccinimida (NBS), mediante el cual un compuesto IIA puede producirse. Como disolvente usado aquí, se prefieren cloroformo, diclorometano, CF₃COOH o ácido acético. Además, se prefiere más la mezcla NBS-CF₃COOH-H₂SO₄.

Esquema 8: Método 4 para sintetizar la porción aglicón

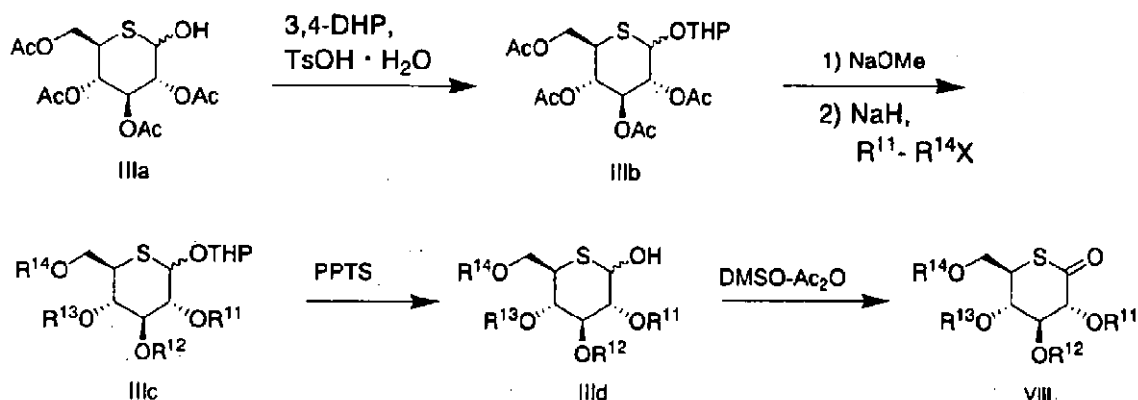


Esquema 8

- en el que Ar¹ representa un grupo arilo o heteroarilo y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente. En los sustituyentes R⁵ y R⁹ del material de partida, IIk o IIl son grupos alcoxi, por ejemplo, la reacción que procede de acuerdo con el Esquema 7 puede dar como resultado un rechazo en la selectividad de posición para bromación, fracasando en la obtención del producto deseado eficazmente. En este caso, como se

muestra en el Esquema 8, la halogenación se realiza en la primera etapa, seguido de reacción de Friedel-Crafts y reducción. Se prefiere esta manera, puesto que el compuesto IIA puede producirse con un rendimiento mayor. Las condiciones de reacción para cada reacción cumplen con el Esquema 7.

5 Esquema 9: Síntesis de tiolactona



Esquema 9

en el que los símbolos tienen los mismos significados que se han dado anteriormente.

El compuesto VIII puede sintetizarse por referencia a Yuasa, H., et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2763, 1990. Como alternativa, el compuesto VIII puede sintetizarse de acuerdo con el Esquema 9 que se describe a continuación.

El grupo hidroxilo en la posición 1 de un compuesto IIIa (puede producirse con referencia a la Publicación Internacional opúsculo WO04/106352) se protege con un grupo protector que es resistente a condiciones básicas y es capaz de desprotegerse en condiciones ácidas o neutras. Por ejemplo, este grupo hidroxilo se protege con un grupo tetrahidropiraniol con el uso de 3,4-dihidro-2H-piran(3,4-DHP) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato o paratoluenosulfonato de piridinio (PPTS), para sintetizar un compuesto IIIb. Como disolvente usado en esta reacción, se sombran N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, cloroformo, diclorometano o tolueno.

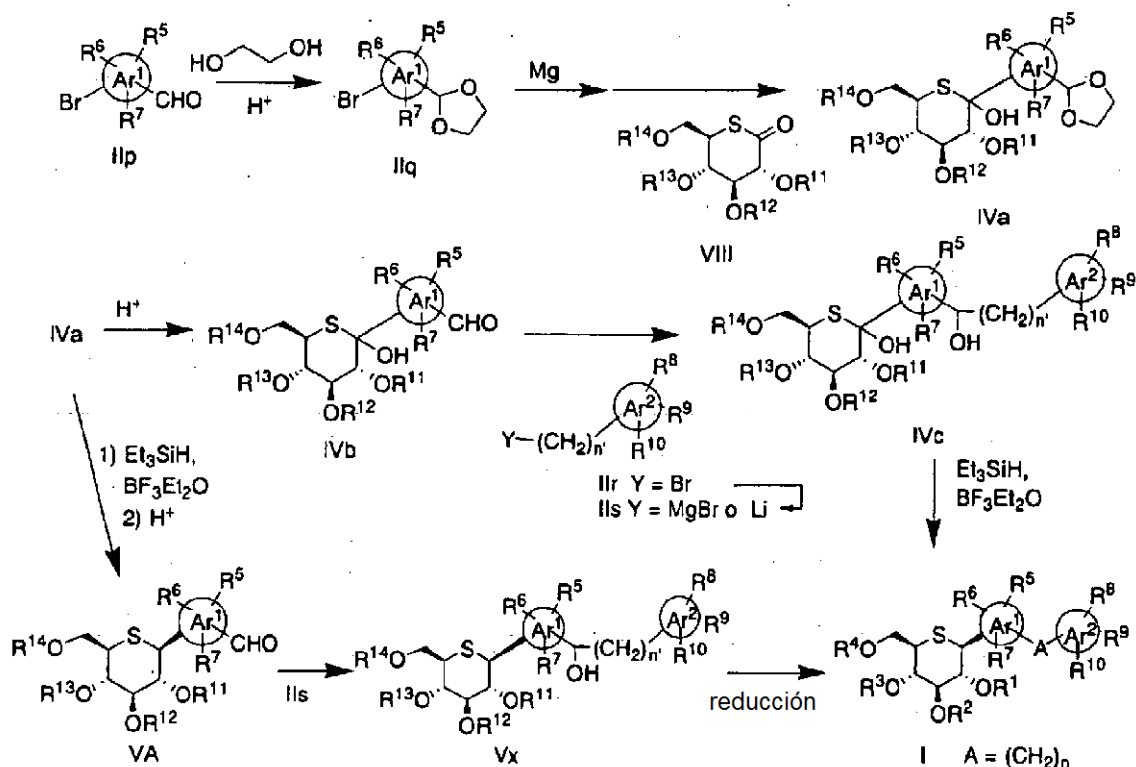
Después, los grupos acetilo del compuesto IIIb se retiran. La retirada de los grupos acetilo puede realizarse usando una base, tal como metóxido sódico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio o trietilamina. Pueden usarse metanol, etanol o metanol hidratado como disolvente. Después, R¹¹-R¹⁴X, por ejemplo, bromuro de bencilo, cloruro de bencilo, bromuro alilo o yoduro de metilo, se provoca que actúe con el uso de una base adecuada, mediante el cual un compuesto IIIc puede obtenerse. Son ejemplos de la base trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina, piridina, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico y t-BuOK. Las bases preferidas son carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato de cesio e hidruro sódico. Como disolvente usado en esta reacción, se nombran N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano. La temperatura de reacción es de -20 °C a 25 °C.

Después, el grupo protector en la posición 1 del compuesto IIIc se retira para obtener un compuesto IIId. Por ejemplo, el grupo THP puede retirarse tratando el compuesto IIIc con PPTS en metanol o etanol. Finalmente, el compuesto IIId se trata con un agente de oxidación adecuado, mediante el cual puede producirse una tiolactona VIII. El agente de oxidación preferido usado en esta reacción es dimetilsulfóxido-anhídrido acético, peryodinano Dess-Martin o IBX, y la temperatura de reacción es de 0 °C a 40 °C.

(Método 2 para producir el compuesto de la presente invención)

El compuesto I de la presente invención, en el que A es -(CH₂)_n- (n representa un número entero de 1 a 3), también puede sintetizarse por el método que se muestra en el Esquema 10. Un método diferente para producir un intermedio sintético VA del Esquema 10 se muestra en el Esquema 11.

Esquema 10: Método 2 para producir el compuesto de la fórmula I



Esquema 10

en el que Ar¹ representa un grupo arilo o heteroarilo, Y representa un átomo de bromo en un compuesto IIr, MgBr o Li en un compuesto IIs, y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente

Un compuesto disponible en el mercado IIp se calienta a reflujo, junto con etilenglicol y ácido p-toluenosulfónico monohidrato, en tolueno o benceno para formar un compuesto IIq. El tiempo de reacción en este momento es de 1 a 24 horas y es conveniente realizar una operación de deshidratación usando un aparato Dean-Stark o similar durante el calentamiento. Después, de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Producción 1 mencionado anteriormente, se prepara un reactivo de Grignard del compuesto IIq y después se añade la tiolactona VIII, mediante la cual un compuesto IVa puede obtenerse.

Después, se ofrecerá una explicación para una ruta de producción del compuesto I de la presente invención a partir del compuesto IVa. En primer lugar, el grupo etilenoacetal del compuesto IVa se retira con para poder obtener un compuesto IVb. Se nombran ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico monohidrato, ácido acético, ácido perclórico o Ph₃CBF₄ como el ácido que se usa en esta reacción. Se nombran como disolventes, metanol, etanol, acetona, diclorometano, agua o una mezcla de ellos. La temperatura de reacción es preferiblemente de 25 °C a 100 °C.

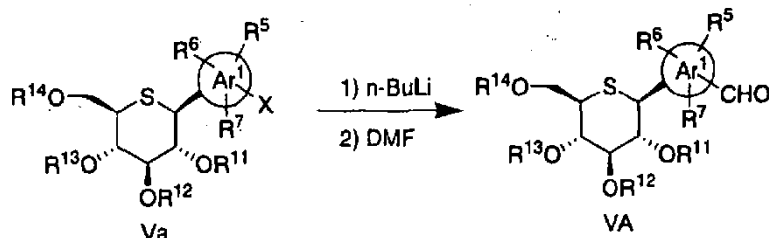
Después, el compuesto IVb se añade a un reactivo de Grignard u organolitio IIs, que puede prepararse a partir de un derivado de bromo IIr disponible en el mercado por el mismo método que se ha descrito en el Ejemplo de Producción 1 mencionado anteriormente, Esquema 4, mediante el cual un compuesto IVc puede sintetizarse. Se nombran como disolventes usados en esta reacción éter dietílico, tetrahidrofurano o dimetoxietano. La temperatura de reacción es de -78 °C a 25 °C.

Además, los grupos hidroxilo en el compuesto IVc se reducen de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Producción 1 mencionado anteriormente, Esquema 4, mediante el cual el compuesto I de la presente invención puede producirse.

También es posible sintetizar el compuesto I de la presente invención a partir del compuesto IVa por una ruta diferente. El primer lugar, el grupo hidroxilo de tioazúcar del compuesto IVa se reduce y después el grupo etilenoacetal se retira, mediante lo cual el compuesto VA puede obtenerse. Las condiciones de reacción para estas reacciones comprenden los métodos descritos anteriormente. Después, el compuesto VA se añade al compuesto IIs, que es un reactivo de Grignard u organolitio, de manera que un compuesto Vx puede obtenerse. Además, el compuesto Vx se hace reaccionar con Et₃SiH, i-Pr₃SiH o Ph₂SiHCl en presencia de un ácido de Lewis para reducir el

grupo hidroxilo, mediante el cual el compuesto I puede sintetizarse. Como ácido de Lewis usado en esta reacción, se nombra $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CF_3COOH o InCl_3 . Como disolvente, se indican cloroformo, diclorometano, acetonitrilo o una mezcla de disolventes de estos disolventes. Preferiblemente, se nombra una mezcla de disolvente con acetonitrilo, tal como acetonitrilo-cloroformo o acetonitrilo-diclorometano. La temperatura de reacción usada aquí es de -60°C a 100°C , preferiblemente de -10°C a 60°C .

Esquema 11: Método para sintetizar el intermedio VA



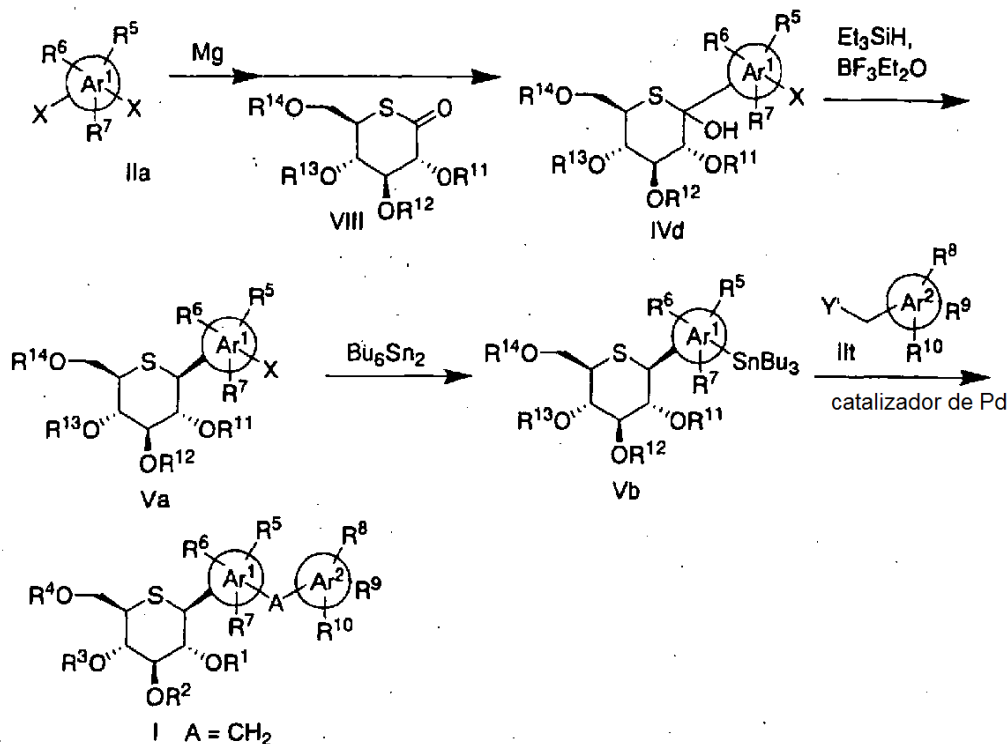
Esquema 11

En el que Ar^1 representa un grupo arilo o heteroarilo y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente. Además, el intermedio VA puede sintetizarse tratando un compuesto Va con $n\text{-BuLi}$ y después añadiendo N,N -dimetilformamida, como en el Esquema 11. Como disolvente usado en esta reacción, se nombra tetrahidrofurano o éter. La temperatura de reacción es preferiblemente de -78°C a 25°C .

(Método 3 para producir el compuesto de la presente invención)

El compuesto I de la presente invención, en el que A es $-\text{CH}_2-$ y R^8 es un grupo funcional, tal como $-\text{COR}^d$ o $-\text{CO}_2\text{R}^a$, en particular, puede sintetizarse mediante la utilización de acoplamiento de Stille (Espinet, P., et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. vol. 43, 4704, 2004; Stille, J.K., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. vol. 25, 508, 1986) por medio de un compuesto Vb que se muestra en el Esquema 12 o por medio de un intermedio IVf que se muestra en el Esquema 13.

Esquema 12: Método 3 para producir el compuesto de la fórmula I

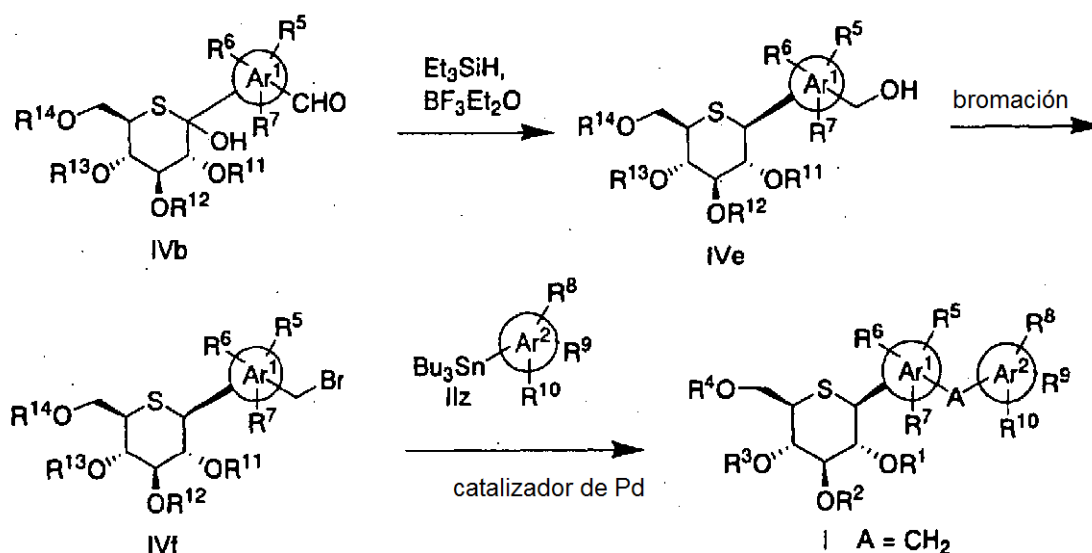


Esquema 12

en el que Ar^1 representa un grupo arilo o heteroarilo, Y' representa un átomo de cloro o un átomo de bromo y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente

Un compuesto disponible en el mercado Ila se forma en un reactivo de Grignard por el método descrito en el Método de Producción 1 mencionado anteriormente, Esquema 5, con el uso de 1 equivalente de magnesio. Como alternativa, el compuesto Ila se forma en un complejo ate con el uso de $i\text{-PrMgCl-LiCl}$ (Kitagawa, K., et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. vol. 39, 2481, 2000; Knochel, P., et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. vol. 43, 3333, 2004). Un compuesto VIII se añade al reactivo resultante, mediante el cual un compuesto IVd puede obtenerse. Después, el grupo hidroxilo del compuesto IVd se reduce de la misma manera que se ha descrito en el Método de Producción 1, Esquema 4, mediante el cual un compuesto Va puede producirse. Después, el compuesto Va se trata con Bu_6Sn_2 y un catalizador de paladio, de manera que un compuesto Vb puede sintetizarse. Como catalizador de paladio usado en esta reacción, se nombran $Pd_2(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$. Se prefiere tolueno como disolvente, y la temperatura de reacción es de 60 °C a 120 °C.

Después, el compuesto Vb y un compuesto Ilt se tratan con un catalizador de paladio, mediante el cual el compuesto I de la presente invención puede sintetizarse. Como catalizador de paladio usado en esta reacción, se nombran $Pd_2(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$. Como disolvente, se nombran tolueno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, y la temperatura de reacción es de 40 °C a 120 °C.



Esquema 13

en el que Ar^1 representa un grupo arilo o heteroarilo y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente

El compuesto I de la presente invención también puede producirse por acoplamiento de Stille de un intermedio IVf y un compuesto de organoestaño IIz que se muestra en el Esquema 13.

El intermedio IVf puede producirse de la siguiente manera:

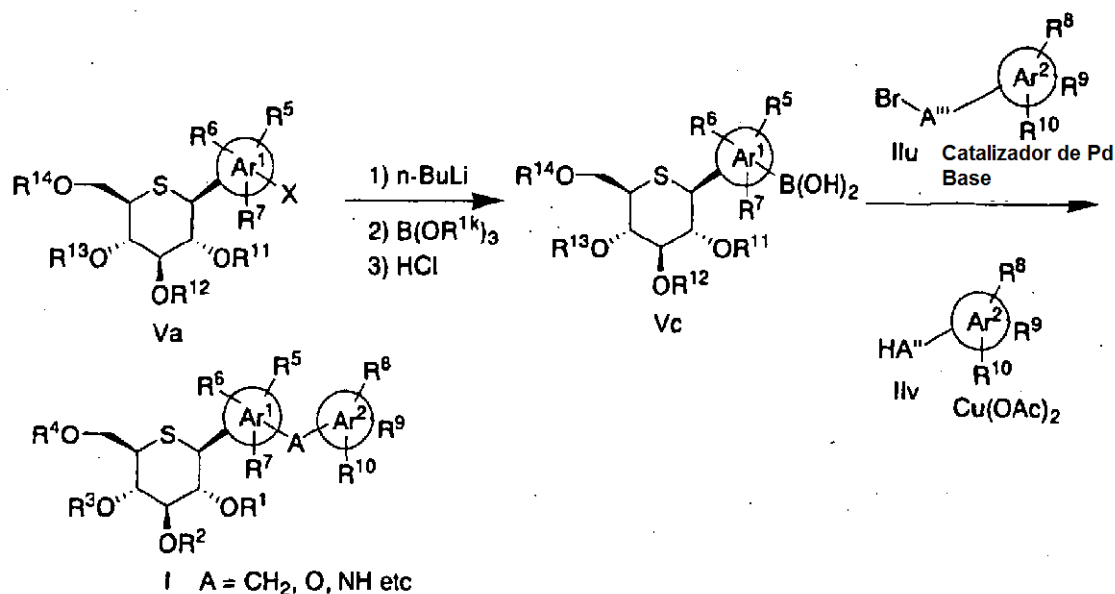
En primer lugar, el grupo hidroxilo de un compuesto IVb se reduce en las mismas condiciones que en el Esquema 4, mediante el cual puede obtenerse un compuesto IVe. Después, el grupo hidroximetilo del compuesto IVe se bromo, mediante lo cual el intermedio IVf puede sintetizarse. Como un método usado en esta bromación, puede usarse una combinación, tal como $PPh_3\text{-}CBr_4$ o $PPh_3\text{-}N\text{-bromosuccinimida}$. Como alternativa, el grupo hidroximetilo del grupo compuesto IVe se sulfona con cloruro de p-toluenosulfonilo o cloruro de trifluorometanosulfonilo en presencia de una base y después se bromo con el uso de $NaBr$ o $LiBr$. Como disolvente usado aquí, se nombran cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano. Como base, se prefieren Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KOH , piridina o trietilamina.

(Método 4 para producir el compuesto de la presente invención)

El compuesto I de la presente invención, en el que A es $-(CH_2)_n-$ (n representa un número entero de 0 a 2), $-O-$ o $-NH-$, puede sintetizarse mediante la utilización de acoplamiento de Suzuki (Bellina, F., et al. Synthesis, vol. 15, 2419, 2004; Miyaura, N., et al. Chem. Rev., vol. 95, 2457, 1995) por medio de un compuesto Vc que se muestra en el

Esquema 14.

Esquema 14: Método 4 para producir el compuesto de la fórmula I



Esquema 14

5

en el que Ar¹ representa un grupo arilo o heteroarilo, A' representa -O- o -NH-, A'' representa un enlace, -CH₂- o -CH=CH-, R^{1k} representa un grupo alquilo C₁₋₆ y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente.

10

A un compuesto Va en tetrahidrofurano, se le añade n-butil-litio y se provoca que actúe un tri(alcoxi C₁₋₆)borano (B(OR^{1k})).

15

La temperatura de reacción en esta ocasión es de -78 °C a 25 °C. Después, por tratamiento con ácido clorhídrico o similar, puede sintetizarse un derivado de ácido bórico Vc.

20

Después, el compuesto Vc y un compuesto IIu se tratan con un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada, mediante la cual el compuesto I de la presente invención puede obtenerse. Son ejemplos de un disolvente usado en esta reacción dioxano, acetonitrilo, tolueno, dimetoxietano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetoxietano/agua, etanol/agua y tolueno/etanol. Como base, se prefieren t-BuOK, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOH, piridina o trietilamina.

Son Ejemplos de catalizador de paladio/carbono activado, Pd₂(OAc)₂, Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄ y PdCl₂(PPh₃)₂.

25

En el caso en que la reacción implique el compuesto IIu en el que A'' es -CH=CH-, el producto de reacción puede convertirse en el compuesto de la fórmula I, en el que A es -C₂H₄-, por el método que emplea hidrogenación catalítica que se muestra en el Método de Producción 1, Esquema 4.

30

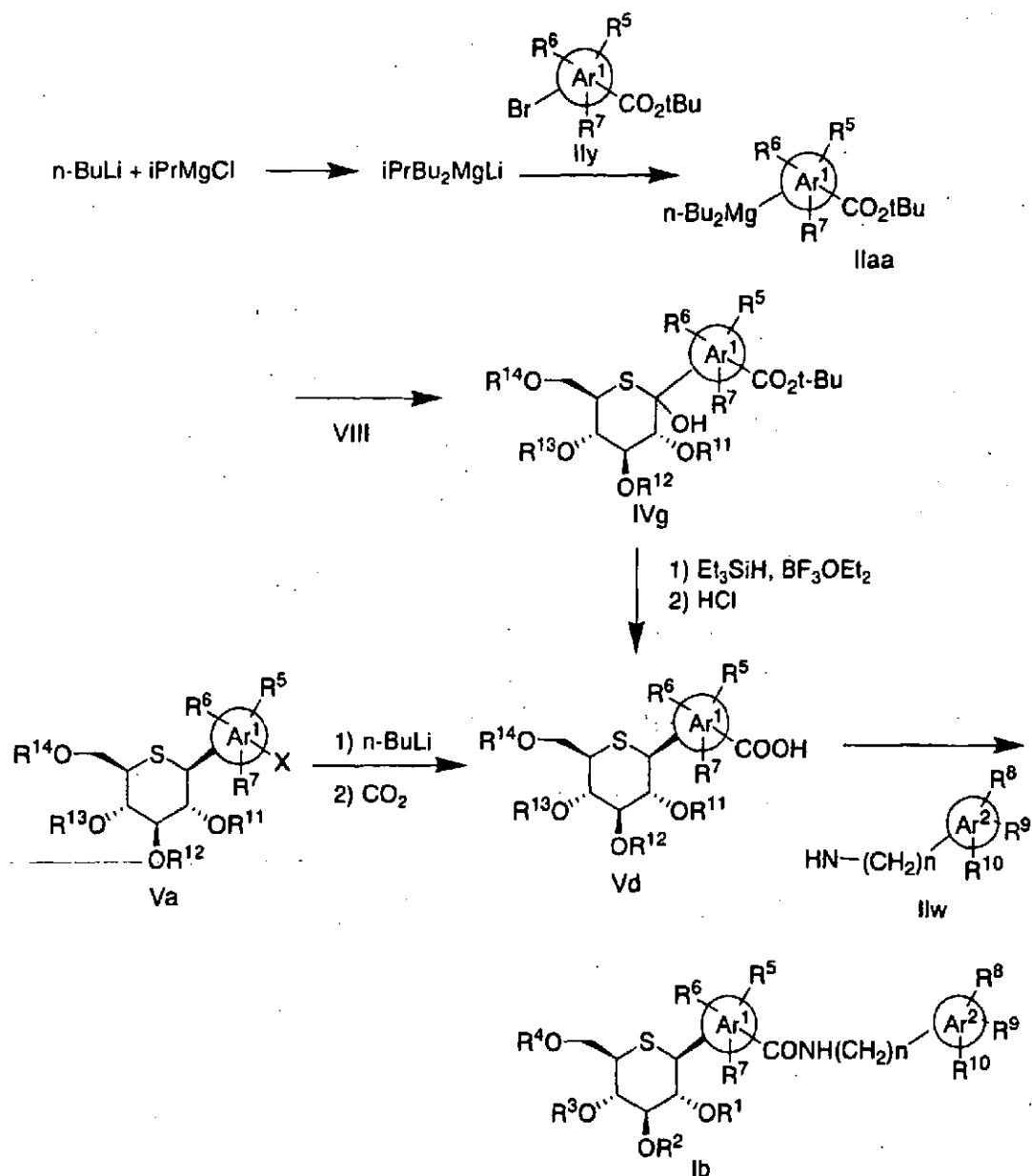
Empleando el método que se muestra en el Método de Producción 1, Esquema 6, el compuesto I de la presente invención (A = -O- o -NH-) puede obtenerse a partir del compuesto Vc y un compuesto IIv.

(Método 5 para producir el compuesto de la presente invención)

35

El compuesto I de la presente invención, en el que A es -CONH(CH₂)_n- o -NHCO(CH₂)_n- (n representa un número entero de 0 a 3), puede producirse por un método realizador mediante un intermedio Vd que se muestra en el Esquema 15 o un método realizado mediante un intermedio Vf que se muestra en el Esquema 16.

Esquema 15: Método 5 para producir el compuesto de la fórmula I

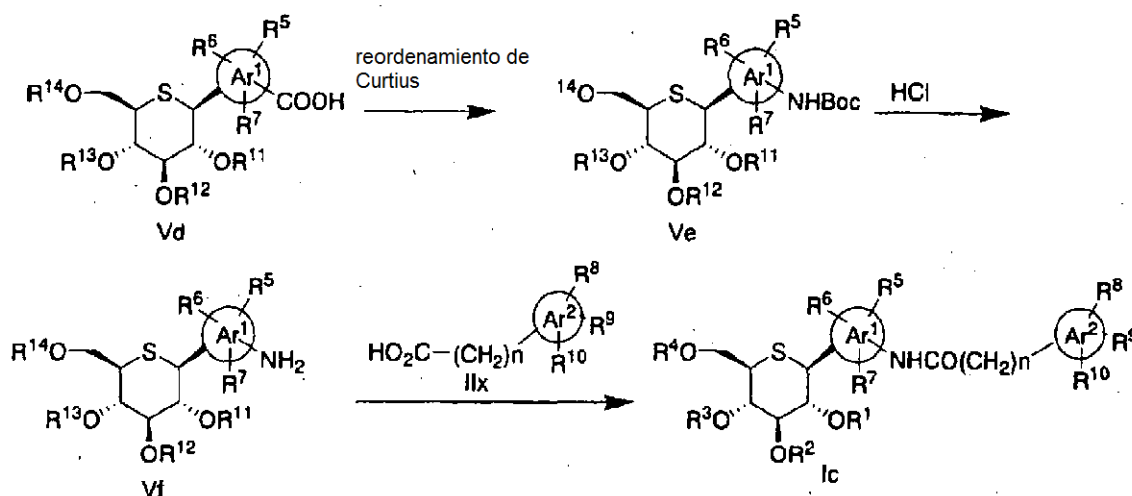


Esquema 15

en el que Ar^1 representa un grupo arilo o heteroarilo, y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente. Un compuesto Ily se trata usando un complejo ate $i\text{-PrBu}_2\text{MgLi}$, que puede prepararse a partir de $n\text{-BuLi}$ y $i\text{-PrMgCl}$ o $i\text{-PrMgBr}$, mediante el cual puede prepararse un reactivo organometálico Ilaa. Este reactivo Ilaa se añade a la tiolactona VIII, mediante lo cual puede obtenerse un compuesto IVg. Después, el grupo hidroxilo se reduce en las mismas condiciones que en el Esquema 4 y después el t-butil éster se somete a una hidrólisis ácida, mediante la cual puede sintetizarse un derivado de ácido carboxílico Vd. Como disolvente usado en esta reacción, se indican dioxano, acetonitrilo, tolueno, dimetoxietano, tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida, dimetoxietano/agua, etanol/agua o tolueno/etanol. Como ácido, se indican ácido fórmico, ácido clorhídrico o CF_3COOH . Como alternativa, el derivado de ácido carboxílico Vd puede sintetizarse tratando un compuesto Va con $n\text{-BuLi}$ y después burbujeando un gas de dióxido de carbono. Se indican tetrahidrofurano o éter dietílico como disolvente usado en esta reacción y la temperatura de reacción es de -78°C a 25°C .

Después, el compuesto Vd y una amina IIw se cometen a condensación por deshidratación, mediante lo cual el compuesto Ib de la presente invención puede obtenerse. Como disolvente usado en esta reacción, se prefieren cloroformo, diclorometano o N,N-dimetilformamida. Un agente de condensación por deshidratación preferido es N,N-diciclocarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida (WSC), N,N-carbonildiimidazol (CDI) o WSC/1-hidroxibenzotriazol monohidrato. La temperatura de reacción usada aquí es de 0°C a 60°C .

Esquema 16: Método 5' para producir el compuesto de la fórmula I



Esquema 16

5 en el que Ar^1 representa un grupo arilo o heteroarilo y los otros símbolos tienen los significados que se han dado anteriormente. En el Esquema 16, se provoca que SOCl_2 o $(\text{COCl})_2$ actúen en un compuesto Vd, en un disolvente, para formar un cloruro ácido del compuesto Vd. Se indican cloroformo o diclorometano como disolvente usado en esta reacción. En presencia de $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, se provoca que una azida sódica actúe en el cloruro de ácido para formar un derivado ácido de azida del compuesto Vd. Este derivado se calienta a reflujo, junto con t-butanol, mediante lo

10 un compuesto Ve puede obtenerse. Se prefieren cloroformo o tolueno como disolvente usado en esta reacción. El grupo t-butoxicarbonilo (Boc) del compuesto Ve se retira por tratamiento con un ácido adecuado, mediante el cual un compuesto Vf puede obtenerse. El ácido preferido para su uso en esta reacción es ácido clorhídrico o CF_3COOH .

15 Después, el compuesto Vf y un ácido carboxílico IIx se someten a condensación por deshidratación, mediante lo cual el compuesto Ic de la presente invención puede obtenerse. Como disolvente usado en esta reacción, se prefieren cloroformo, diclorometano o N,N-dimetilformamida. Se prefiere como un agente de condensación N,N-diciclocarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida (WSC), N,N-carbonildiimidazol (CDI) o WSC/1-hidroxibenzotriazol monohidrato. La temperatura de reacción usada aquí es de 0°C a 60°C .

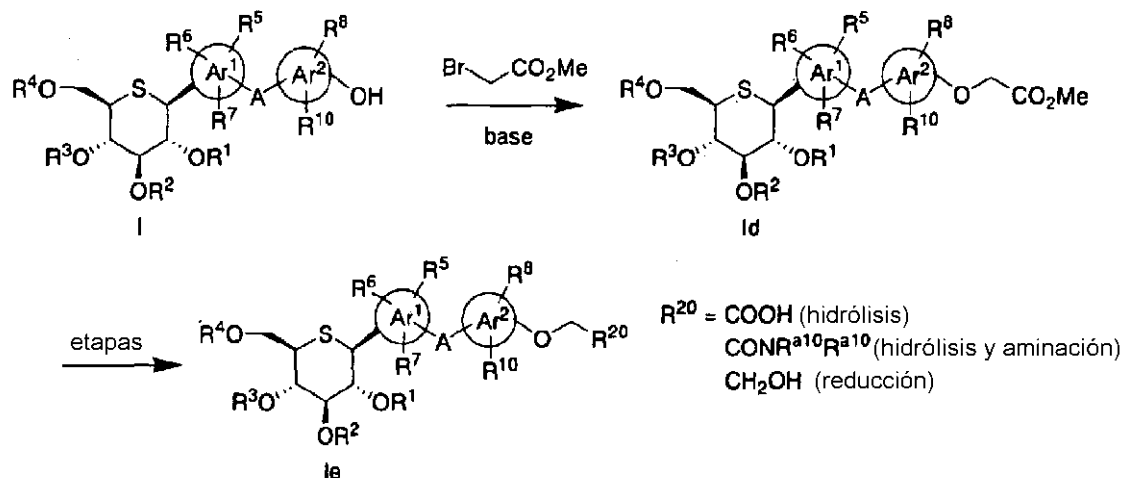
20 Si el sustituyente R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 o R^{10} en el arilo, heteroarilo o anillo heterocicloalquilo del compuesto de la presente invención es un grupo hidroxilo o un grupo amino, su conversión de sustituyente puede realizarse por su alquilación o acilación. Un ejemplo en el que el sustituyente es un grupo hidroxilo es el que se muestra en el Esquema 17. El grupo hidroxilo se hace reaccionar con bromoacetato de metilo en presencia de una base, mediante lo cual un compuesto Id puede obtenerse. Como disolvente para su uso en esta reacción, se indican dioxano,

25 acetonitrilo, tolueno, dimetoxietano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. Como base, se prefieren Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KOH, piridina o trietilamina.

Después, el grupo metoxycarbonilo se hidroliza por un método bien conocido para los expertos en la materia, mediante el cual el compuesto Id puede convertirse en un ácido carboxílico. Como alternativa, el compuesto Id se somete una condensación por deshidratación usando una amina primaria o una amina secundaria o una amina

30 secundaria, mediante el cual el compuesto Id puede convertirse en un derivado de amina. Además, como alternativa, el grupo carbonilo del compuesto Id se reduce, mediante lo cual el compuesto Id puede convertirse en un alcohol.

35



Esquema 17

El compuesto de la presente invención puede inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio de tipo 2 (SGLT2) (J. Clin. Invest., vol. 93, 397, 1994) relacionado con la reabsorción de glucosa en el riñón.

Al inhibir el SGLT2, el compuesto de la presente invención puede reprimir la reabsorción de azúcar y excretar el azúcar sobrante hacia el exterior del cuerpo, tratando de esta forma la diabetes.

De esta manera, este compuesto puede corregir la hiperglucemia sin agotamiento de las células β -pancreáticas debido a la toxicidad de la glucosa, y mejorar la resistencia a la insulina.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un fármaco para prevenir o tratar enfermedades o estados que pueden mejorarse por la inhibición de la actividad de SGLT2, por ejemplo, diabetes, enfermedades relacionadas con la diabetes y complicaciones diabéticas.

En el presente documento, el término "diabetes" incluye diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2 y otros tipos de diabetes debidas a otras causas.

Las "enfermedades relacionadas con la diabetes" se ejemplifican por obesidad, hiperinsulinemia, sacarometabolismo anómalo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, metabolismo anómalo de lípidos, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota.

En el presente documento, las "complicaciones diabéticas" se clasifican en complicaciones agudas y complicaciones crónicas.

Las "complicaciones agudas" incluyen, por ejemplo, hiperglucemia (cetoacidosis, etc.) e infecciones (infecciones dérmicas, de tejidos blandos, del tracto biliar, del tracto respiratorio y del tracto urinario).

Las "complicaciones crónicas" incluyen, por ejemplo, microangiopatía (nefropatía, retinopatía), arteriosclerosis (aterosclerosis, infarto de miocardio, infarto cerebral, arteriosclerosis obstructiva de las extremidades inferiores, etc.), lesión nerviosa (nervios sensoriales, nervios motores, nervios autonómicos, etc.) y gangrena en los pies.

Las complicaciones principales son retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética.

Además, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con fármacos distintos de los inhibidores de la actividad de SGLT2 y que tienen diferentes acciones de mecanismos, tales como un fármaco para el tratamiento de la diabetes, un fármaco para el tratamiento de una complicación diabética, un fármaco para el tratamiento de hiperlipidemia, y un fármaco para el tratamiento de hipertensión. Por combinación del compuesto de la presente invención con los otros fármacos, puede esperarse un efecto aditivo debido al uso combinado en comparación con los efectos obtenidos por sus usos individuales en las enfermedades anteriores.

Los ejemplos del "fármaco para el tratamiento de la diabetes y el fármaco para el tratamiento de la complicación diabética" que pueden usarse conjuntamente son agentes de sensibilización a la insulina (agonistas de $\text{PPAR}\gamma$,

agonistas de PPAR α/γ , agonistas de PPAR δ , agonistas de PPAR $\alpha/\gamma/\delta$, etc.), inhibidores de glucosidasa, biguanidas, aceleradores de la secreción de insulina, preparaciones de insulina, antagonistas del receptor de glucagón, aceleradores de quinasas receptoras de insulina, inhibidores de tripeptidil peptidasa II, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa 6 fosfatasa, inhibidores de la gluconeogénesis, inhibidores de fructosa bisfosfatasa, inhibidores de piruvato deshidrogenasa, activadores de glucoquinasa, D-kairinositol, inhibidores de glucógeno sintasa quinasa 3, péptido similar al glucagón de tipo 1, análogos del péptido similar al glucagón de tipo 1, agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1, amirina, análogos de amirina, agonistas de amirina, antagonistas del receptor de glucocorticoides, inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de la proteína quinasa C, antagonistas del receptor de ácido γ -aminobutírico, antagonistas de los canales de sodio, inhibidores del factor de transcripción NF- κ B, inhibidores de IKK β , inhibidores de la lípido peroxidasa, inhibidores de la dipeptidasa ácida N-acetilada- α -enlazada, factor de crecimiento similar a insulina de tipo I, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), análogos del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso, derivados de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, vimochromor, sulodexida, Y-128 y TAK-428.

Como fármacos para el tratamiento de la diabetes y fármacos para el tratamiento de complicaciones diabéticas se muestran, por ejemplo, los siguientes productos farmacéuticos:

Como "biguanidas", se mencionan el clorhidrato de metformina y fenformina.

De los "aceleradores de la secreción de insulina", las sulfonilureas mencionadas son gliburida (glibenclamida), glipizida, gliclazida y clorpropamida, y las no sulfonilureas mencionadas son nateglinida, repaglinida y mitiglinida.

Las "preparaciones de insulina" incluyen insulina humana modificada por ingeniería genética e insulina de origen animal. Estas preparaciones se clasifican en 3 tipos de acuerdo con la duración de la acción, particularmente, una insulina de tipo de acción inmediata (insulina humana, insulina humana neutra), un tipo de acción intermedia (suspensión de insulina-insulina humana isophane, suspensión de insulina humana neutra-insulina humana isophane, suspensión de insulina humana-cinc, suspensión de insulina-cinc) y un tipo de acción prolongada (suspensión de insulina humana cristalina-cinc).

Como los "inhibidores de glicosidasa", se mencionan acarbosa, voglibosa y miglitol.

De los "agentes de sensibilizaciones a la insulina", los agonistas de PPAR γ mencionados son troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, los agonistas duales de PPAR α/γ mencionados son MK-767 (KPR-297), Tesaglitazar, LM4156, LY510929, DRF-4823 y TY-51501 y los agonistas de PPAR δ mencionados son GW-501516, etc.

Como los "inhibidores de tripeptidil peptidasa II", se mencionan UCL-139, etc.

Como los "inhibidores de dipeptidil peptidasa IV", se mencionan NVP-DPP728A, LAF-237, P32/98 y TSL-225.

Como los "inhibidores de aldosa reductasa", se mencionan gamolenato de ascorbilo, tolrestat, epalrestat, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat y zenarestat.

Como "antagonistas del receptor de ácido γ -aminobutírico", se mencionan el topiramato, etc.

Como "antagonistas de los canales de sodio", se mencionan el clorhidrato de mexitileno, etc.

Como "inhibidores del factor de transcripción NF- κ B", se mencionan dexlipotam, etc.

Como "inhibidores de la lípido peroxidasa", se mencionan el mesilato de tirilazad.

Como "inhibidores de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada", se menciona GPI-5693 etc.

Como "derivados de carnitina", se mencionan carnitina, clorhidrato de levacecarnitina, etc.

Son ejemplos del "fármaco para el tratamiento de la hiperlipidemia y el fármaco para el tratamiento de la hipertensión" que pueden usarse concomitantemente inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA reductasa, compuestos de fibrato, agonistas de receptores β_3 -adrenérgicos, activadores de AMPK, inhibidores de acil-CoA:colesterol aciltransferasa, probucol, agonistas de receptores de hormonas tiroideas, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la escualeno sintasa, aceleradores del receptor de lipoproteínas de baja densidad, derivados de ácido nicotínico, adsorbentes de ácidos biliares, inhibidores del transportador de ácidos biliares acoplado a sodio, inhibidores de la proteína de transferencia de colesterol éster, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, diuréticos,

antagonistas de calcio, agentes antihipertensores vasodilatadores, agentes bloqueantes del simpático, agentes antihipertensivos de acción central, agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos, agentes antiplaquetarios, inhibidores de la uricogénesis, estimuladores de la excreción de ácido úrico, agentes alcalinizantes de orina, anoréxicos, inhibidores de AGE, agonistas del receptor de adiponectina, agonistas de GPR40 y antagonistas de GPR40.

5 Como fármacos para el tratamiento de la hiperlipidemia y fármacos para el tratamiento de la hipertensión, se ilustran por ejemplo los siguientes productos farmacéuticos:

10 Como "inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa", se mencionan fluvastatina, lovastatina, pravastatina, cerivastatina y pitavastatina.

Como "compuestos de fibrato", se mencionan bezafibrato, beclobrato y binifibrato.

15 Como "inhibidores de la escualeno sintasa", se mencionan TAK-475 y derivados de α -fosfonosulfonato (documento USP 5712396).

Como "inhibidores de la acil-CoA:colesterol aciltransferasa", se mencionan CI-1011, NTE-122, FCE-27677, RP-73163, MCC-147 y DPU-129.

20 Como "aceleradores de receptores de lipoproteínas de baja densidad", se mencionan MD-700 y LY-295427.

Como "inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (inhibidores de MTP)", se mencionan los compuestos descritos en los documentos USP 5739135, USP 5712279 y USP 5760246.

25 Son ejemplos de los "anoréxicos" agentes adrenérgicos-noradrenérgicos (por ejemplo, Mazindol y efredina), agentes serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo fluvoxamina), agentes adrenérgicos-serotoninérgicos (Sibutramina, etc.), agonistas del receptor de melanocortina de tipo 4 (MC4R), hormona estimulante de α -melanocitos (α -MCH), leptina y transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART).

30 Son ejemplos de los "agonistas de receptores de hormonas tiroideas" la liotironina sódica y la levotiroxina sódica.

Un ejemplo del "inhibidor de la absorción de colesterol" es ezetimibe.

35 Un ejemplo del "inhibidor de lipasa" es orlistat.

Entre los "inhibidores de la carnitina palmitoil transferasa" está el etomoxir.

Son ejemplos de los "derivados de ácido nicotínico" el ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol y nicorandil.

40 Son ejemplos de los "adsorbentes de ácidos biliares" la colestiramina, colestilán y clorhidrato de colesevelan.

Son ejemplos de los "inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina" el Captopril, maleato de enalapril, alacepril y cilazapril.

45 Son ejemplos de los "antagonistas del receptor de angiotensina II" el candersartán, cilexetil, losartán potásico, mesilato de eprosartán y olmesartán medoxomilo.

Son ejemplos de los "inhibidores de la enzima convertidora de endotelina" CGS-31447 y CGS-35066.

50 Son ejemplos de los "antagonistas del receptor de endotelina" L-749805, TBC-3214 y BMS-182874.

55 En el tratamiento de la diabetes, etc., por ejemplo, el compuesto de la presente invención se considera preferentemente usado en combinación con al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes de sensibilización a la insulina (agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α/γ , agonistas de PPAR δ , agonistas de PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ etc.), inhibidores de glucosidasa, biguanidas, aceleradores de la secreción de insulina, preparaciones de insulina e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV.

60 Como alternativa, se considera preferible usar el compuesto de la presente invención en combinación con al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, compuestos de fibrato, inhibidores de la escualeno sintasa, inhibidores de la acil-CoA:colesterol aciltransferasa, aceleradores de receptores de lipoproteínas de baja densidad, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales y anoréxicos.

65 El producto farmacéutico de la presente invención puede administrarse sistémica o localmente por una vía oral o una vía parenteral, tal como la vía intrarrectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa o percutánea.

Para usar el compuesto de la presente invención como un producto farmacéutico, puede emplearse cualquier forma, tal como una composición sólida, una composición líquida o cualquier otra composición, y cuando se requiera se selecciona una forma óptima. El producto farmacéutico de la presente invención puede producirse mezclando un vehículo farmacéuticamente aceptable con el compuesto de la presente invención. Concretamente, al compuesto de la presente invención se le añade un excipiente, un agente para impartir volumen, un aglutinante, un disgregante, un agente de recubrimiento, un agente de recubrimiento de azúcar, un regulador del pH, un agente solubilizante o un disolvente acuoso o no acuoso, de los que cualquiera está en el uso común. La mezcla resultante puede formarse por una técnica de fabricación de productos farmacéuticos común, en una forma de dosificación tal como comprimidos, píldoras, capsulas, gránulos, un polvo, una solución o líquido, una emulsión, una suspensión o una inyección. Son ejemplos del excipiente y el agente para impartir volumen lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de cacao, etilenglicol o cualquier otro material en el uso común.

Como alternativa, el compuesto de la presente invención puede fabricarse farmacéuticamente formando un compuesto de inclusión con ciclodextrina α , β o γ o ciclodextrina metilada.

La dosis del compuesto de la presente invención difiere de acuerdo con la enfermedad, los síntomas, el peso corporal, la edad o el sexo de un paciente, o la vía de administración para el paciente. Para adultos, la dosis preferiblemente es de 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal/día, que puede administrarse una vez al día o en varias partes divididas a lo largo del día.

Ejemplos

[Ejemplos de Preparación]

A continuación, se describen ejemplos de preparación para restos aglicon de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo de Preparación 1

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona

Se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (1,5 ml, 16,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (104 mg, 0,549 mmol) a una solución en cloroformo (40 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-5-tio-D-glucopiranososa (2,0 g, 5,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo, y después la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), obteniendo tetrahidro-2H-piran-2-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil-5-tio-D-glucopiranososa (2,56 g) amorfa de color amarillo pálido.

Después, una solución al 25% en peso de metóxido sódico (0,11 ml, 0,55 mmol) en metanol se añadió a una solución en metanol (40 ml) de tetrahidro-2H-piran-2-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil-5-tio-D-glucopiranososa (2,5 g) y se agitó durante tres horas. Después de añadir una pequeña cantidad de hielo seco para neutralizar la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (1,3 g, 32,9 mmol; en aceite al 60%) y N,N-dimetilformamida (4 ml) mientras se enfriaba con hielo. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos, se enfrió a 4 °C y se añadió con bromuro de bencilo (5,6 g, 32,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se añadió con metanol (5 ml) y se agitó durante 30 minutos. Después de añadir la mezcla de reacción con agua enfriada con hielo y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1), obteniendo tetrahidro-2H-piran-2-il-2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucopiranososa (3,36 g, 96% en tres etapas).

Una mezcla de tetrahidro-2H-piran-2-il 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucopiranososa (3,30 g, 5,15 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (518 mg, 2,06 mmol) y etanol (58 ml) se agitó a 80 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. Después de lavar esta solución con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1), obteniendo 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucopiranososa (2,89 g, cuant.) en forma de un cristal incoloro. RMN ^{13}C (125 MHz, CLOROFORMO-d) δ 41,3, 67,8, 71,6, 73,0, 73,2, 75,6, 76,2, 81,9, 82,9, 84,4, 127,5, 127,7, 127,8, 127,9, 128,0, 128,3, 128,4, 128,5, 137,8, 138,3, 138,8.

Una mezcla de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucopiranososa (2,82 g, 5,07 mmol), dimetilsulfóxido (47 ml) y anhídrido acético (39 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,3 g, 82%). RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,70 (d, J = 4,8 Hz, 2H) 3,86 - 4,02 (m, 2H) 4,09 - 4,22 (m, 2H) 4,40 - 4,68 (m, 7H) 4,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H) 7,12 - 7,41 (m, 20H).

Ejemplo de Preparación 2

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-(4-metoxibencil)-5-tio-D-glucono-1,5-lactona

La síntesis se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 1, usando cloruro de 4-metoxibencilo en lugar de bromuro de bencilo.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,60-3,66 (m, 2H) 3,77-3,81 (m, 12H) 3,81-3,91 (m, 2H) 4,01-4,15 (m, 2H) 4,29-4,58 (m, 7H) 4,74 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 6,78-6,90 (m, 8H) 7,03-7,10 (m, 2H) 7,11-7,30 (m, 6H).

Ejemplo de Preparación 3

Síntesis de 1-bromo-3-(4-etoxibencil)benceno

Una solución 2,6 M de n-butil-litio hexano (5,8 ml) se añadió a una mezcla de 4-bromofenetol (2,87 g, 0,0143 mol) y tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C. Después de agitar la mezcla durante 0,5 horas, se añadió una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de 3-bromobenzaldehído (2,65 g, 0,0143 mol) y se agitó adicionalmente durante 15 minutos para calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:1 a 5:1), obteniendo (3-bromofenil) (4-etoxifenil)metanol (3,94 g, 90%) en forma de un aceite incoloro.

Después, se añadieron secuencialmente Et₃SiH (4,09 ml, 0,0256 mol) y BF₃·Et₂O (1,47 ml, 0,0116 mol) a una solución en cloroformo (22 ml) de (3-bromofenil)(4-etoxifenil)metanol (3,92 g, 0,0128 mol) a -60 °C. Después de agitar durante una hora, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y extraer con cloroformo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,84 g, 76%). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,88 (s, 2H) 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,09 - 7,18 (m, 2H) 7,29 - 7,34 (m, 2H).

Ejemplo de Preparación 4

Síntesis de 2-(5-bromo-2-metoxibencil)-1-benzotiofeno

Se añadió una solución 1,6 M de n-butil-litio hexano (30,5 ml) a una mezcla de benzo[b]tiofeno (6,6 g, 0,049 mol) y tetrahidrofurano (66 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se añadió con una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 5-bromo-2-metoxibenzaldehído (10,0 g, 0,047 mol), se agitó adicionalmente durante cinco minutos y se calentó a temperatura ambiente. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1), obteniendo (1-benzotien-2-il)(5-bromo-2-metoxifenil)metanol (11,3 g, 69%) en forma de un cristal de color amarillo pálido.

Después, Se añadieron secuencialmente Et₃SiH (10,3 ml, 0,0642 mol) y BF₃·Et₂O (4,10 ml, 0,0321 mol) e una solución en cloroformo (110 ml) de(1-benzotien-2-il)(5-bromo-2-metoxifenil)metanol (1,2 g, 0,0321 mol) a -15 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 0,5 horas, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:1), obteniendo un compuesto del título (9,84 g, 92%) en forma de un cristal de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,84 (s, 3H) 4,17 (s, 2H) 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,01 (s, 1H) 7,19 - 7,37 (m, 4H) 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H) EI 332, 334 (M⁺, M+2)

Ejemplo de Preparación 5

Síntesis de 2-(5-bromo-2-clorobencil)-1-benzotiofeno

Se añadieron cloruro de oxalilo (3,78 ml, 0,0441 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,06 ml) a una solución en cloroformo (20 ml) de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (10,0 g, 0,0425 mol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un día, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. La sustancia oleosa de color amarillo obtenida se disolvió en cloroformo (20 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetoxihidroxilamina (4,56 g, 0,0468 mol), trietilamina (12,3 ml, 0,0882 mol) y cloroformo (50 ml) durante 15 minutos, mientras se mantenía la temperatura de reacción de 5 °C a 10 °C. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después añadir agua (20 ml) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (11,8 g, 99,7%) en forma de un cristal incoloro. Éste se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Se añadió poco a poco LiAlH_4 (1,47 g, 0,0388 mol) a una solución en tetrahidrofurano (108 ml) de 5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (10,8 g, 0,0388 mol) de manera que la temperatura interna no excedió -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante una hora, se añadió cuidadosamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y los extractos insolubles depositados se retiraron por filtración con celite. Después de extraer el filtrado con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo 5-bromo-2-clorobenzaldehído (8,1 g, 95%) en forma de un cristal de color amarillo pálido. Éste se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Se añadió una solución 1,6 M de n-butil-litio hexano (26,9 ml) a una mezcla de benzo[b]tiofeno (5,8 g, 0,043 mol) y tetrahidrofurano (58 ml) a -78 °C durante 20 minutos. Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla se añadió con una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 5-bromo-2-clorobenzaldehído (9,0 g, 0,041 mol) y se agitó durante cinco minutos más. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), obteniendo (1-benzotien-2-il)(5-bromo-2-clorofenil)metanol (10,3 g, 71%) oleoso de color amarillo.

Después, Se añadieron secuencialmente Et_3SiH (9,2 ml, 0,058 mol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3,6 ml, 0,029 mol) a una solución en cloroformo (110 ml) de (1-benzotien-2-il)(5-bromo-2-clorofenil)metanol (10,2 g, 0,0288 mol) a -15 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante diez horas. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 60:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,5 g, 56%).

RMN^1H (300 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ ppm 4,30 (s, 2H) 6,98 - 7,06 (m, 1H) 7,22 - 7,37 (m, 4H) 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 7,64 - 7,71 (m, 1H) 7,72 - 7,80 (m, 1H).
 EI 336(M⁺), 338(M+2), 340(M+4).

Ejemplo de Preparación 6

Síntesis de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-(4-etoxibencil)benceno

Se añadió bromuro de bencilo (3,1 ml, 0,026 mol) a una mezcla de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 0,025 mol), yoduro de tetrabutilamonio (0,92 g, 2,5 mmol), carbonato potásico (6,9 g, 0,050 mol) y N,N-dimetilformamida (70 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Una mezcla de hielo-agua (100 ml) se vertió a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó durante una hora. Un precipitado resultante se filtró y se secó, obteniendo 4-benciloxi-3-bromobenzaldehído (7,1 g, 98%) en forma de un polvo amarillo pálido.

Después, se añadió una solución 1,6 M de n-butil-litio hexano (22,9 ml) a una mezcla de 4-bromofenetol (7,3 g, 0,037 mol) y tetrahidrofurano (70 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 0,5 horas, se añadió 4-benciloxi-3-bromobenzaldehído (7,0 g, 0,024 mol) a una solución de tetrahidrofurano (70 ml) y se agitó adicionalmente durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

silíce (hexano:acetato de etilo = 4:1), obteniendo [4-(benciloxi)-3-bromofenil](4-etoxifenil)metanol (8,7 g, 86%) oleoso incoloro.

Después, se añadieron secuencialmente Et_3SiH (6,7 ml, 0,042 mol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,7 ml, 0,021 mol) a una solución en cloroformo de cloroformo (90 ml) de [4-(benciloxi)-3-bromofenil](4-etoxifenil)metanol (8,7 g, 0,021 mol) a -15°C . Después de agitar durante una hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y extraer con cloroformo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,8 g, cuant.).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,82 (s, 2H) 4,00 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 5,12 (s, 2H) 6,78 - 6,87 (m, 3H) 6,98 - 7,10 (m, 3H) 7,27 - 7,50 (m, 6H).

Ejemplo de Preparación 7

Síntesis de 1-bromo-3-(4-etoxibencil)-4-metoxibenceno

La preparación se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 3, usando 5-bromo-2-metoxibenzaldehído y 4-bromofenetole.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,85 (s, 2H) 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H) 7,27 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 8

Síntesis de 1-bromo-3-(4-etoxibencil)-6-metoxibenceno

La preparación se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 3 usando 3-bromo-4-metoxibenzaldehído y 4-bromofenetol.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,83 (s, 2H) 3,86 (s, 3H) 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,78 - 6,85 (m, 3H) 7,03 - 7,10 (m, 3H) 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H). EI 320, 322 (M^+ , $\text{M}+2$).

Ejemplo de Preparación 9

Síntesis de 2-(3-bromobencil)-1-benzotiofeno

La preparación se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 4 usando 3-bromobenzaldehído y benzo[b]tiofeno.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,19 (s, 2H) 7,02 (s, 1H) 7,15 - 7,47 (m, 6H) 7,65 - 7,70 (m, 1H) 7,71 - 7,77 (m, 1H). EI 302, 304 (M^+ , $\text{M}+2$).

Ejemplo de Preparación 10

Síntesis de 2-(3-bromo-4-metoxibencil)-1-benzotiofeno

La preparación se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 4 usando 3-bromo-4-metoxibenzaldehído y benzo[b]tiofeno.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,89 (s, 3H) 4,15 (s, 2H) 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,01 (s, 1H) 7,16 - 7,35 (m, 3H) 7,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H) 7,64 - 7,70 (m, 1H) 7,71 - 7,77 (m, 1H). EI 332, 334 (M^+ , $\text{M}+2$).

Ejemplo de Preparación 11

Síntesis de 1-bromo-3-(4-etoxibencil)-4,6-dimetoxibenceno

La preparación se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 3 usando 5-bromo-2,4-dimetoxibenzaldehído y 4-bromofenetol.

RMN ^1H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,80 (s, 2H) 3,82 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 4,00 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,47 (s, 1H) 6,75 - 6,85 (m, 2H) 7,02 - 7,12 (m, 2H) 7,17 (s, 1H). EI 350, 352 (M^+ , $\text{M}+2$).

Ejemplo de Preparación 12

Síntesis de 1-bromo-3-(4-etoxibencil)-4-fluorobenceno

La preparación se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 3 usando 5-bromo-2-fluorobenzaldehído y 4-bromofenol.

- 5 RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,88 (s, 2H) 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,79 - 6,96 (m, 3H) 7,05 - 7,16 (m, 2H) 7,19 - 7,32 (m, 2H).
EI 309, 311 (M+ M+2).

Ejemplo de Preparación 13

10

Síntesis de 1-(benciloxi)-4-bromo-2-(4-etoxibencil)benceno

La síntesis se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 6 a partir de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído.

- 15 RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 3,90 (s, 2H) 4,01 (c, J = 6,8 Hz, 2H) 5,03 (s, 2H) 6,72 - 6,85 (m, 3H) 7,02 - 7,13 (m, 2H) 7,15 - 7,43 (m, 7H).

Ejemplo de Preparación 14

- 20 Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-etoxi-2,5-difluorobencil)benceno

- Se añadieron cloruro de oxalilo (1,89 ml, 0,0220 mol) y N,N-dimetilformamida (0,03 ml) a ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (5,0 g, 0,0212 mol) en cloroformo (10 ml) y se agitó durante tres horas. El aceite de color amarillo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se disolvió en cloroformo (10 ml). A esta solución, se ele
25 añadió 2,5-difluorofenol (3,4 g, 0,0214 mol) y después se añadió en porciones cloruro de aluminio (2,9 g, 0,0214 mol) a -10 °C durante cinco minutos. Después de agitar la mezcla de reacción a 5 °C durante dos horas, se añadió agua enfriada con hielo. Ésta se extrajo con cloroformo tres veces. Después de lavar la capa orgánica combinada con ácido clorhídrico 1 M, agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el
30 desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), obteniendo (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxi-2,5-difluorofenil)metanona (5,59 g, 70%) en forma de un cristal incoloro.

- Después, se añadieron secuencialmente Et₃SiH (5,93 ml, 0,0371 mol) y BF₃·Et₂O (2,83 ml, 0,0224 mol) a una
35 solución en cloroformo-acetonitrilo (1:1; 60 ml) de (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxi-2,5-difluorofenil)metanona (5,58 g, 0,0149 mol) a 4 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 12 horas y se agitó a 45 °C durante tres horas más. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y extraer con cloroformo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión
40 reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,8 g, 71%). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,98 (s, 2H) 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,71 (dd, J = 11,3, 7,1 Hz, 1H) 6,82 (dd, J = 11,3, 7,1 Hz, 1H) 7,18 - 7,38 (m, 3H). EI 360(M+), 362(M+2), 364 (M+4).

Ejemplo de Preparación 15

45

Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-etoxi-3-fluorobencil)benceno

La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14 usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y 2-fluorofenol.

- 50 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,97 (s, 2H) 4,09 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,79 - 6,95 (m, 3H) 7,18-7,35 (m, 3H)
EI 342(M+), 344(M+2), 346(M+4).

Ejemplo de Preparación 16

55

Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(3-cloro-4-etoxibencil)benceno

La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14 usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y 2-clorofenol.

- 60 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,96 (s, 2H) 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,95 - 7,03 (m, 1H) 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 7,23 - 7,33 (m, 3H).

Ejemplo de Preparación 17

- 65 Síntesis de 1-bromo-3-(4-etoxibencil)-4-metilbenceno

La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14 usando ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (sintetizado en referencia la Publicación de Patente Internacional WO0127128) y fenetol.

5 RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,18 (s, 3H) 3,86 (s, 2H) 4,00 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,76 - 6,87 (m, 2H) 6,94 - 7,07 (m, 3H) 7,17 - 7,30 (m, 2H).
EI 304(M+), 306(M+2).

Ejemplo de Preparación 18

10 Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(2,4-dimetoxibencil)benceno

La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14, usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y 1,3-dimetoxibenceno.

15 RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,79 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 3,95 (s, 2H) 6,36 - 6,53 (m, 2H) 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,13-7,28 (m, 3H).

Ejemplo de Preparación 19

20 Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-metoxibencil)benceno

La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14, usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y anisol.

25 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,80 (s, 3H) 3,99 (s, 2H) 6,82 - 6,89 (m, 2H) 7,06 - 7,13 (m, 2H) 7,19 - 7,30 (m, 3H).

Ejemplo de Preparación 20

Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-terc-butilbencil)benceno

30 La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14 usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y terc-butilbenceno.

RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (s, 9H) 4,03 (s, 2H) 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 2H) 7,22 - 7,37 (m, 5H).

Ejemplo de Preparación 21

35 Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-metilbencil)benceno

La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14, usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y tolueno.

40 RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,33 (s, 3H) 4,02 (s, 2H) 7,03 - 7,16 (m, 4H) 7,18 - 7,32 (m, 3H). EI 294 (M+), 296 (M+2).

Ejemplo de Preparación 22

45 Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-metiltiobencil)benceno

La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14, usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y tioanisol.

50 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,47 (s, 3H) 4,01 (s, 2H) 7,06 - 7,14 (m, 2H) 7,17 - 7,32 (m, 5H).

Ejemplo de Preparación 23 ,

Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-etilbencil)benceno

55 La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14 usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico y etilbenceno.

RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (t, J = 7,7 Hz, 3H) 2,63 (c, J = 7,7 Hz, 2H) 4,02 (s, 2H) 7,04 - 7,18 (m, 4H) 7,18-7,32 (m, 3H)

EI 308 (M+), 310(M+2).

60 Ejemplo de Preparación 24

Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-isopropilbencil)benceno

65 La síntesis se realizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14 usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico

y cumeno

RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (s, 3H) 1,26 (s, 3H) 2,79-2,97 (m, 1H) 4,02(s, 2H) 7,05-7,32 (m, 7H). EI 322(M⁺), 324(M+2).

5 Ejemplo de Preparación 25

Síntesis de 2-(5-bromo-2-clorobencil)benzofurano

La síntesis se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 5 usando benzofurano en lugar de benzotiofeno.

RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) 8 ppm 4,20 (s, 2H) 6,40 - 6,46 (m, 1H) 7,13 - 7,54 (m, 7H).

EI 319 (M⁺), 321 (M+2).

Ejemplo de Preparación 26

15 Síntesis de 1-bromo-3-(4-etoxibencil)-6-metoxi-4-metilbenceno

Se añadió gota a gota bromo (3,87 ml, 0,076 mol) a 5 °C, a una mezcla de ácido 4-metoxi-2-metilbenzoico (10 g, 0,060 mol), Fe (0,20 g, 3,61 mmol) y cloroformo (10 ml). Después de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante una noche. Después de añadir cloroformo (600 ml), esta suspensión se lavó con hidrogensulfato sódico al 10% (200 ml x 2) y salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el polvo de color amarillo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se recrystalizó en metanol dos veces para obtener ácido 5-bromo-4-metoxi-2-metilbenzoico (4,96 g, 34%).

Como alternativa, puede sintetizarse ácido 5-bromo-4-metoxi-2-metilbenzoico a partir de 4'-hidroxi-2'-metilacetofenona como material de partida. Se añadieron carbonato potásico (0,720 mg, 5,21 mmol) y yoduro de metilo (0,542 g, 3,82 mmol) a una solución en acetona (10 ml) de 4'-hidroxi-2'-metilacetofenona (0,552 g, 3,47 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 12 horas. Además, se añadió yoduro de metilo (0,24 g, 1,73 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. Después de añadir cloroformo al residuo, los extractos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para obtener 4'-metoxi-2'-metilacetofenona (0,57 g). Después, se añadieron oxone (0,79 g, 1,27 mmol) y NaBr (0,13 g, 1,27 mmol) a una solución en acetona (4 ml)-agua (4 ml) de 4'-metoxi-2'-metilacetofenona (0,21 g, 1,27 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de añadir agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener una mezcla 4:1 mixture (0,28 g) de 5'-bromo-4'-metoxi-2'-metilacetofenona y 3'-bromo-4'-metoxi-2'-metilacetofenona. Después, se añadió una mezcla 4:1 (0,26 g) de 5'-bromo-4'-metoxi-2'-metilacetofenona y 3'-bromo-4'-metoxi-2'-metilacetofenone con una solución al 5% NaOCl (3 ml) e hidróxido potásico (0,92 g), y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo ácida con HCl 2 M. Después de extraer la mezcla con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con HCl 1 M y salmuera, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se lavó con metanol para obtener ácido 5-bromo-4-metoxi-2-metilbenzoico (112 mg) en forma de un polvo incoloro.

Después, el compuesto del título (5,80 g) se sintetizó a partir de ácido 5-bromo-4-metoxi-2-metilbenzoico (4,93 g, 0,0201 mol) y fenetol por un método similar al del Ejemplo de Preparación 14. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,19 (s, 3H) 3,82 (s, 2H) 3,87 (s, 3H) 4,00 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 6,71 (s, 1H) 6,77 - 6,83 (m, 2H) 6,95 - 7,04 (m, 2H) 7,24 (s, 1H). EI 335(M⁺), 337(M+2).

Ejemplo de Preparación 27

50 Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-etoxibencil)-6-metoxibenceno

Una suspensión de 2-bromo-5-clorofenol (2,85 g, 13,7 mmol; sintetizado en referencia a la Publicación de Patente Internacional WO0109122), carbonato potásico (1,89 g, 13,7 mmol), n-Bu₄NI (50 mg, 0,137 mmol), yoduro de metilo (1,28 ml, 20,6 mmol) y N,N-dimetilformamida (8,0 ml) se agitó durante dos horas. Se añadió agua enfriada con hielo y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5), obteniendo 2-bromo-5-cloroanisol (2,94 g, 97%) oleoso incoloro. Después, se añadieron cloruro de oxalilo (1,23 ml, 15,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) a ácido 4-etoxibenzoico (2,28 g, 13,7 mmol) en cloroformo (8 ml) y se agitó durante cinco horas. El aceite de color amarillo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se disolvió en cloroformo (5 ml). A esta solución, se le añadió una solución en cloroformo (10 ml) de 2-bromo-5-cloroanisol (2,94 g, 13,3 mmol) y después se añadió en porciones cloruro de aluminio (2,07 g, 15,5 mmol) a -10 °C durante cinco minutos. Después de agitar a 5 °C durante una hora, la mezcla de reacción estuvo a temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de lavar con ácido clorhídrico 1 M, agua y

salmuera, la capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de tipo NH (hexano:acetato de etilo = 9:1), obteniendo (5-bromo-2-cloro-6-metoxifenil)(4-etoxifenil)metanona (1,53 g, 31%) en forma de un cristal incoloro.

Después, se añadieron secuencialmente Et_3SiH (1,62 ml, 10,1 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,772 ml, 6,09 mmol) a una solución en cloroformo-acetonitrilo (1:1; 16 ml) de (5-bromo-2-cloro-6-metoxifenil)(4-etoxifenil)metanona (1,50 g, 4,06 mmol) a -5°C . La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de añadir mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y extraer con cloroformo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,48 g, 99%). RMN ^1H (200 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) 3,87 (s, 3H) 3,93 (s, 2H) 4,01 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H) 6,77 - 6,87 (m, 2H) 6,90 (s, 1H) 7,03 - 7,12 (m, 2H) 7,29 (s, 1H). EI 354(M $^+$), 356 (M+2), 358 (M+4).

Ejemplo de Preparación 28

Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-etilbencil)-6-metoxibenceno

La síntesis se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 27 usando ácido 4-etilbenzoico en lugar de ácido 4-etoxibenzoico.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H) 2,62 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H) 3,87 (s, 3H) 3,97 (s, 2H) 6,91 (s, 1H) 7,04 - 7,18 (m, 4H) 7,32 (s, 1H).

EI 338, 340, 342 (M $^+$, M+2, M+4).

Ejemplo de Preparación 29

Síntesis de 1-bromo-4-cloro-3-(4-isopropilbencil)-6-metoxibenceno

La síntesis se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 27 usando ácido 4-isopropilbenzoico en lugar de ácido 4-etoxibenzoico.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H) 2,82 - 2,94 (m, 1H) 3,87 (s, 3H) 3,97 (s, 2H) 6,91 (s, 1H) 7,05 - 7,20 (m, 4H) 7,33 (s, 1H).

EI 352, 354, 356 (M $^+$, M+2, M+4).

Ejemplo de Preparación 30

Síntesis de 1-benciloxi-2-bromo-4-(4-etoxibencil)-5-metilbenceno

La síntesis se realizó de una manera similar a la del Ejemplo de Preparación 3 usando 4-benciloxi-3-bromo-6-metilbenzaldehído en lugar de 3-bromobenzaldehído.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) 2,17 (s, 3H) 3,82 (s, 2H) 4,00 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H) 5,12 (s, 2H) 6,76 (s, 1H) 6,77 - 6,85 (m, 2H) 6,96 - 7,05 (m, 2H) 7,27 (s, 1H) 7,30 - 7,44 (m, 3H) 7,45 - 7,53 (m, 2H). EI 410(M $^+$), 412(M+2).

Ejemplo de Preparación 31

Síntesis de 1-bromo-2,4-(dibenciloxi)-5-(4-etoxibencil)benceno

Una suspensión de ácido 5-bromo-2,4-dihidroxibenzoico (5,0 g, 0,0215 mol), carbonato potásico (9,8 g, 0,0710 mol), $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (79 mg, 0,215 mmol), bromuro de bencilo (8,4 ml, 0,0710 mol) y N,N -dimetilformamida (40,0 ml) se agitó durante 60 horas. Se añadió agua enfriada con hielo y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo dos veces.

La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml). Esta solución se enfrió a -15°C y se añadió poco a poco LiAlH_4 (1,22 g, 0,0323 mol). Después de agitar la mezcla se agitó a -5°C durante 1,5 horas, se añadió además LiAlH_4 (0,41 g, 0,011 mol). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante una hora, se añadió cuidadosamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y los extractos insolubles resultantes se retiraron por filtración con celite. Después de extraer el filtrado con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida después de retirar el desecante por filtración, obteniendo alcohol 5-bromo-2,4-(dibenciloxi)bencilico (12,1 g). Éste se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Se añadió dióxido de manganeso (IV) (13,1 g, 0,150 mol) a una solución en tolueno de (150 ml) de alcohol 5-bromo-2,4-(dibenciloxi)bencilico (12,1 g). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y además se agitó

a 80 °C durante dos horas y a 100 °C durante dos horas. Se añadió más dióxido de manganeso (IV) (4,0 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los extractos insolubles se retiraron por filtración con celite. Los sólidos obtenidos por concentración del filtrado se recrystalizaron en un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo, obteniendo 5-bromo-2,4-(dibenciloxi)benzaldehído (3,6 g, 43%) en forma de un polvo incoloro.

Después, el compuesto del título se sintetizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 3 usando 5-bromo-2,4-(dibenciloxi)benzaldehído en lugar de 3-bromobenzaldehído.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,84 (s, 2H) 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H) 4,96 (s, 2H) 5,07 (s, 2H) 6,53 (s, 1H) 6,75 - 6,82 (m, 2H) 7,02 - 7,10 (m, 2H) 7,20 - 7,48 (m, 11H).
EI 525(M⁺), 527(M+2).

Ejemplo de Preparación 32

Síntesis de 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-(4-metilbencil)benceno

Se añadieron cloruro de oxalilo (3,43 ml, 0,0400 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) a una solución en cloroformo (60 ml) de ácido 4-metoxi-2-metilbenzoico (5,0 g, 0,0300 mol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora, el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. La sustancia oleosa de color amarillo obtenida se disolvió en cloroformo (60 ml). Se añadieron tolueno (3,52 ml, 0,0330 mol) y cloruro de aluminio (8,02 g, 0,0601 mol) a esta solución mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante tres horas y media mientras se mantenía la mezcla de reacción en refrigeración con hielo. Después de añadir ácido clorhídrico al 5% a la mezcla de reacción y extraer con cloroformo, la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 10%, agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1), obteniendo (4-metoxi-2-metilfenil)(4-metilfenil)metanona (4,26 g, 58,9%) oleosa de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,39 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 3,86 (s, 3H) 6,74 (dd, J = 8,5, 2,56 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 2,6 Hz, 1H) 7,21 - 7,27 (m, 2H) 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,64 - 7,71 (m, 2H) ESI m/z = 263 (M+Na)

Se añadió Et₃SiH (8,5 ml, 0,0531 mol) a una solución mixta en cloroformo (8 ml) y acetonitrilo (32 ml) de (4-metoxi-2-metilfenil)(4-metilfenil)metanona y se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (4,5 ml, 0,0354 mol) mientras se enfriaba en hielo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a 50 °C durante una hora. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y extraer con acetato de etilo mientras se enfriaba en hielo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1), obteniendo 4-metoxi-2-metil-1-(4-metilbencil)benceno (3,89 g, 97%) oleoso incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,21 (s, 3H) 2,31 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 3,88 (s, 2H) 6,65 - 6,74 (m, 2H) 6,97-7,03 (m, 3H) 7,03 - 7,11 (m, 2H) EI 226 (M⁺)

Se añadió gota a gota Br₂ a una solución en ácido acético (35 ml) de 4-metoxi-2-metil-1-(4-metilbencil)benceno mientras se enfriaba en hielo. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante dos horas. Después de añadir la mezcla de reacción con agua mientras se enfriaba en hielo y de extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 15:1), obteniendo el compuesto del título (4,21 g, 80%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,20 (s, 3H) 2,31 (s, 3H) 3,85 (s, 2H) 3,87 (s, 3H) 6,71 (s, 1H) 6,94 - 7,11 (m, 4H) 7,26 (s, 1H). EI 304 (M⁺), 306 (M+2).

Ejemplo de Preparación 33

Síntesis de 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-(4-etilbencil)benceno

El compuesto del título se sintetizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 32 usando etilbenceno en lugar de tolueno.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,20 (s, 3H) 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H) 3,85 (s, 2H) 3,87 (s, 3H) 6,71 (s, 1H) 6,97 - 7,14 (m, 4H) 7,27 (s, 1H).
EI 318 (M⁺).

Ejemplo de Preparación 34

Síntesis de 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-(4-isopropilbencil)benceno

El compuesto del título se sintetizó por un método similar al del Ejemplo de Preparación 32 usando cumeno en lugar

de tolueno. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (s, 3H) 1,24 (s, 3H) 2,21 (s, 3H) 2,81-2,92 (m, 1H) 3,85 (s, 2H) 3,87 (s, 3H) 6,71 (s, 1H) 6,98 - 7,06 (m, 2H) 7,10 - 7,16 (m, 2H) 7,28 (s, 1H). EI 322 (M+), 334 (M+2).

Ejemplo de Preparación 35

Síntesis de 2-(4-etilbencil)fenol

Se añadió 1-bromo-4-etilbenceno (6,69 g, 0,036 mol) a una suspensión de magnesio (17,2 g) y tetrahidrofurano (50 ml) y se calentó a reflujo. Posteriormente, una solución en tetrahidrofurano (300 ml) de 1-bromo-4-etilbenceno (97,9 g, 0,529 mol) se añadió durante dos horas a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 4 °C y se añadió una solución en tetrahidrofurano (100 ml) de 2-benciloxibenzaldehído (100 g, 0,471 mol) durante una hora. Después de agitar durante dos horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después extraer la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5), obteniendo (2-benciloxifenil)(4-etilfenil)metanol (152 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,23(t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,03(s, 2H), 6,03 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,90-7,37(m, 12H).

Después, una mezcla de (2-benciloxifenil)(4-etilfenil)metanol (78,5 g), paladio al 10%/carbono activado (5,2 g), ácido clorhídrico concentrado (10,4 ml) y metanol (850 ml) se agitó en un atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de retirar los extractos insolubles por filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida y después, el residuo se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (56,8 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 1,21 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 2,62(c, J = 7,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,64(s, 1H), 6,77-7,18(m, 8H). EI 213(M+H).

Ejemplo de Preparación 36

Síntesis de 3-(4-etilfeniloxi)-bromobenceno

Una suspensión de 3-bromofenol (2,3 g, 13,3 mmol), ácido 4-etilfenilborónico (1,0 g, 6,67 mmol), tamices moleculares 4A (14,7 g), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,21 g, 6,67 mmol) y cloroformo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres minutos y se añadió con trietilamina (3,6 ml) y piridina (2,7 ml). Los extractos insolubles se retiraron por filtración con celite después de agitar la mezcla de reacción durante 15 horas. Después concentrar el filtrado, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5), obteniendo 1,89 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EI 276 (M+), 278(M+2).

Ejemplo de Preparación 37

Síntesis de 3-bromo-5-(4-etoxibencil)piridina

Una solución en tetrahidrofurano (25 ml) de 3,5-dibromo piridina (5 g, 0,0211 mol) se añadió gota a gota a una mezcla de una solución en tetrahidrofurano (21,1 ml) de cloruro de isopropil magnesio 1 M y tetrahidrofurano (10 ml) a 4 °C durante 15 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se añadió con 4-etoxibenzaldehído (2,93 ml, 0,0211 mol) y se agitó durante 1,5 horas más. Después de añadir la mezcla de reacción con agua mientras se enfriaba en hielo y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), obteniendo (5-bromopiridina-3-il)(4-etoxifenil)metanol (5,0 g, 77%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Después, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (12,5 ml, 0,162 mol) a una solución en cloroformo de (5-bromopiridina-3-il)(4-etoxifenil)metanol (2,5 g, 8,11 mmol) y Et_3SiH (5,1 ml, 40,6 mmol) a 4 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con cloroformo. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), obteniendo el compuesto del título en forma de agujas incoloras (1,83 g, 77%).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,41 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 3,90 (s, 2H) 4,02 (c, J = 6,99 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 7,59 (t, J = 2,02 Hz, 1H) 8,40 (s, 1H) 8,52 (s, 1H) ESI m/z = 292 (M+H), 294 (M+2+H).

Ejemplo de Preparación 38

Síntesis de 1-bromo-3-[(2E o Z)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-il]benceno

Una mezcla de cloruro de (4-etilbencil)trifenilfosfonio (3,52 g, 8,44 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió con diisopropilamina de litio 2 M (solución de heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 4,2 ml, 8,4 mmol) mientras se enfriaba en hielo y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Esta solución se añadió gota a gota a una solución en tetrahidrofurano de (10 ml) (3-bromofenil)acetaldehído (0,56 g, 2,81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio mientras se enfriaba en hielo y extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:cloroformo = 20:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,41 g, 50%, mezcla E/Z).

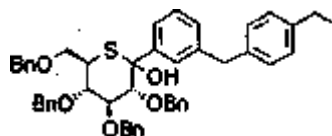
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 -1,30 (m, J = 7,41, 7,41, 7,41 Hz, 3H) 2,56-2,72 (m, 2H) 3,47 - 3,68 (m, 2H) 5,70 - 6,63 (m, 2H) 7,04 - 7,46 (m, 8H). EI 300, 302 (M+ M+2).

Ejemplo de Preparación 39

Síntesis de 3-bromo-7-(4-metilbencil)-1-benzotiofeno

Una solución en acetonitrilo (30 ml) de 7-(4-metilbencil)-1-benzotiofeno (1,24 g, 5,20 mmol) se añadió con N-bromosuccinimida (1,01 g, 5,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se diluyó con acetato de etilo. Después de lavar con una solución acuosa al 20% de tiosulfato sódico y salmuera, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1-50:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (0,92 g, 56%). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,31 (s, 3H) 4,12 - 4,26 (m, 2H) 7,07 - 7,23 (m, 5H) 7,37 - 7,50 (m, 2H) 7,72 (d, J = 7,46 Hz, 1H). EI 316, 318 (M+ M+2).

Ejemplo 1



Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[3-(4-etilbencil)]fenil]-5-tio-D-glucopiranososa

Una mezcla de magnesio (55 mg, 2,25 mmol), 1-bromo-3-(4-etilbencil)benceno (496 mg, 1,80 mmol; sintetizada en referencia a la Publicación de Patente Internacional WO 0127128) y tetrahidrofurano (2,0 ml) se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora y después se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (500 mg, 0,901 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadió la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), obteniendo el compuesto del título (440 mg, 65%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H) 3,04 (s, 1H) 3,48 - 3,57 (m, 1H) 3,64 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H) 3,74 (d, J = 10,1 Hz, 1H) 3,88 - 4,17 (m, 6H) 4,41 (d, J = 10,1 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,65 (d, J = 10,7 Hz, 1H) 4,81 - 4,95 (m, 3H) 6,67 - 6,74 (m, 2H) 7,03 - 7,21 (m, 10H) 7,22 - 7,36 (m, 14H) 7,47 - 7,57 (m, 2H).

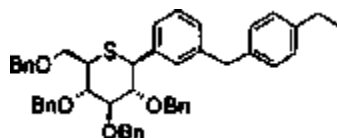
IEN m/z = 773 (M+Na).

Ejemplo 2

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[3-(4-etilbencil)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa a través de complejos ate

Se enfrió una mezcla de 1-bromo-3-(4-etilbencil)benceno (1,0 g, 3,63 mmol) y éter dietílico (10 ml) a -78 °C y se añadió con una solución de hexano n-butillio 2,6 M (1,4 ml) en una atmósfera de Ar. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó durante 45 minutos. Esta solución se añadió gota a gota a una suspensión de CuI (347 mg, 1,82 mmol) en éter dietílico (10 ml) usando una cánula. Durante la adición gota a gota, la suspensión se volvió negra y se calentó a -9 °C. Después de la adición gota a gota, la suspensión se agitó a -15 °C durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución en éter dietílico (4,0 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (671 mg, 1,21 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraerla con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (1,0 g) en forma de

una sustancia oleosa incolora. El espectro de RMN de acuerdo con el Ejemplo 1.
Ejemplo 3

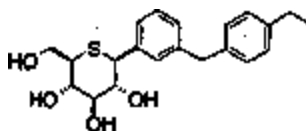


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(4-etilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol

Una solución en diclorometano (20 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[3-(4-etilbencil)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa (410 mg, 0,546 mmol) con se añadió secuencialmente Et_3SiH (0,523 ml, 3,28 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,276 ml, 2,18 mmol) a -18 °C y se agitó durante 0,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se añadiera con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajera con cloroformo, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del título (250 mg, 62%) en forma de una sustancia en polvo incolora.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H) 3,05 - 3,16 (m, 1H) 3,53 (t, J = 8,9 Hz 1H) 3,67 - 3,99 (m, 8H) 4,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H) 4,53 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,7 Hz, 1H) 4,85 - 4,94 (m, 3H) 6,62 - 6,69 (m, 2H) 7,00 - 7,20 (m, 10H) 7,22 - 7,36 (m, 16H). IEN m/z = 757 (M+Na). Pf. 100,0-102,5 °C.

Ejemplo 4

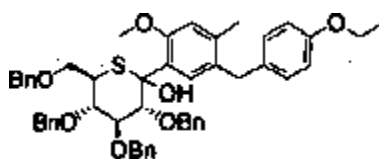


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(4-etilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol

Se añadió gota a gota una solución 1 M en diclorometano (4,08 ml) de BBr_3 (20 ml), solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(4-etilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol (200 mg, 0,272 mmol) a -78 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 2,5 horas, la mezcla se añadió secuencialmente con metanol (5,0 ml) y piridina (3,0 ml). Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) obteniendo el compuestos del título amorfo incoloro (23 mg, 23%).

RMN ^1H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H) 2,95 - 3,03 (m, 1H) 3,20 - 3,28 (m, 1H) 3,60 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz. 1H) 3,70 - 3,78 (m, 3H) 3,88 - 3,98 (m, 3H) 7,09 (s a, 5H) 7,17 - 7,23 (m, 3H). IEN m/z = 397 (M+Na), 373 (M-H).

Ejemplo 5



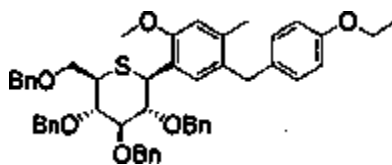
Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[2-metoxi-4-metil-(4-etoxibencil)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa

Se añadieron cinco gotas de 1,2-dibromoetano a una mezcla de magnesio (41 mg, 1,67 mmol), 1-bromo-3-(4-etoxibencil)-6-metoxi-4-metilbenceno (0,51 g, 1,51 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml). Después de calentar a reflujo durante una hora, esta mezcla se dejó permanecer a temperatura ambiente para preparar un reactivo de Grignard.

Una solución en tetrahidrofurano (1,40 ml) de cloruro de i-propil magnesio 1,0 M y el reactivo de Grignard preparado, se añadieron gota a gota, secuencialmente, a una solución de tetrahidrofurano (5 ml) 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (0,76 g, 1,38 mmol) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4: 1) para obtener el compuesto del título (0,76 g, 68%) en forma de un de color amarillo.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (t, J = 6,92 Hz, 3H) 2,21 (s, 3H) 3,51 - 4,20 (m, 12H) 3,85 - 3,89 (m, 3H) 4,51 (s, 2H) 4,65 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,71 (d, J = 5,75 Hz, 1H) 4,78 - 4,99 (m, 3H) 6,59 - 7,43 (m, 26H)

Ejemplo 6

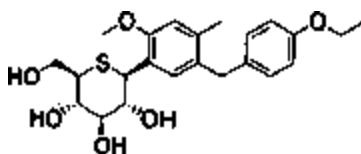


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[2-metoxi-4-metil-5-(4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol

Una solución en acetonitrilo (18 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[2-metoxi-4-metil-5-(4-etoxibencil)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa (840 mg, 1,04 mmol) se añadió secuencialmente con Et_3SiH (0,415 ml, 2,60 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,198 ml, 1,56 mmol) a -18°C y se agitó durante una hora. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), obteniendo el compuesto del título (640 mg, 77%).

RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,35 (t, J = 6,88 Hz, 3H) 2,21 (s, 3H) 3,02 - 3,21 (m, 1H) 3,55 (t, J = 9,40 Hz, 1H) 3,71 (s, 1H) 3,74 - 3,97 (m, 10H) 4,01 (s, 1H) 4,45 - 4,56 (m, 3H) 4,60 (d, J=10,55 Hz, 2H) 4,86 (s, 2H) 4,90 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 6,58 - 6,76 (m, 5H) 6,90 (d, J = 7,34 Hz, 1H) 7,09 - 7,19 (m, 5H) 7,23 - 7,35 (m, 15H). IEN m/z = 812 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

Ejemplo 7

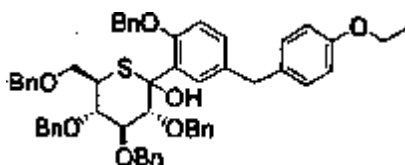


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-6-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol

Se agitó una mezcla de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-(2-metoxi-4-metil-5-(4-etoxibencil)fenil)-1-tio-D-glucitol (630 mg, 0,792 mmol), hidróxido de paladio al 20% sobre carbono activado (650 mg) y acetato de etilo (10 ml) - etanol (10 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 66 horas. Los extractos insolubles en la mezcla de reacción se retiraron por filtración con celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (280 mg, 81%) en forma de hidrato 0,5.

RMN ^1H (600 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,92 - 3,01 (m, 1H) 3,24 (t, J = 8,71 Hz, 1H) 3,54-3,60 (m, 1H) 3,72 (dd, J = 11,5, 6,4 Hz, 1H) 3,81 (s, 3H) 3,83 (s, 2H) 3,94 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H) 3,97 (c, J = 6,9 Hz, 2H) 4,33 (s, 1H) 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 6,76 (s, 1H) 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,10 (s, 1H). IEN m/z = 452 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 493 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CO}_2^-$). p.f. 155,0-157,0 $^\circ\text{C}$. Anal. Calc. Para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 62,28; H, 7,06. Encontrado: C, 62,39; H, 7,10.

Ejemplo 8

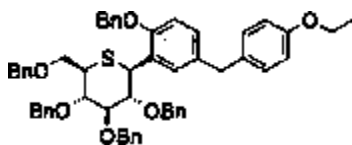


Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[2-(benciloxi)-5-(4-etoxibencil)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa

Se añadieron tres gotas de 1,2-dibromoetano a una mezcla de magnesio (175 mg, 7,20 mmol), 1-(benciloxi)-2-bromo-4-(4-etoxibencil)benceno (2,29 g, 5,76 mmol) y tetrahidrofurano (6,0 ml), y esta mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota tetrahidrofurano (5,0 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (1,6 g, 2,9 mmol) a esta solución y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1) para obtener el compuesto del título (1,48 g, 59%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,48 - 3,71 (m, 2H) 3,77 - 4,10 (m, 9H) 4,51 (s, 2H) 4,59 - 4,74 (m, 2H) 4,77 - 4,94 (m, 3H) 5,09 (s, 2H) 6,64 - 7,40 (m, 32H). IEN m/z = 895 ($\text{M}+\text{Na}$).

Ejemplo 9

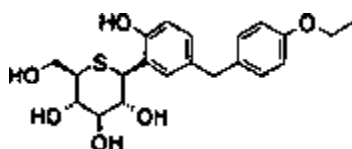


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[2-(benciloxi)-5-(4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol

Una solución de cloroformo (8,0 ml) y acetonitrilo (8,0 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[2-(benciloxi)-5-(4-etoxibencil)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa (850 mg, 0,974 mmol) se añadió secuencialmente con Et₃SiH (0,933 ml, 5,84 mmol) y BF₃·Et₂O (0,494 ml, 3,90 mmol) a -20 °C y se agitó durante una hora. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y extraer con cloroformo, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1), obteniendo el compuesto del título (810 mg, 97%) en forma de una sustancia en polvo incolora. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,04 - 3,18 (m, 1H) 3,54 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 3,65 - 3,76 (m, 1H) 3,77 - 4,06 (m, 8H) 4,40 - 4,73 (m, 5H) 4,83 - 5,12 (m, 5H) 6,62 - 6,87 (m, 5H) 6,92 - 7,46 (m, 27H).

LEN m/z = 879(M+Na).

Ejemplo 10

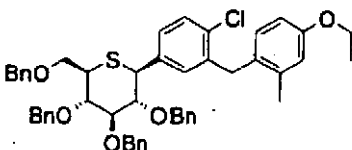


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etilbencil)-2-hidroxi fenil]-1-tio-D-glucitol

Una mezcla de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[2-(benciloxi)-5-(4-etoxibencil)fenil]-1-tio-D-glucitol (810 mg, 0,954 mmol), hidróxido de paladio al 20% sobre carbono activado (800 mg) y acetato de etilo (5,0 ml) -etanol (5,0 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno temperatura ambiente durante 46 horas. Los extractos insolubles de la mezcla de reacción se retiraron por filtración con celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1 a 5:1) obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (202 mg, 53%) en forma de hidrato 0,7.

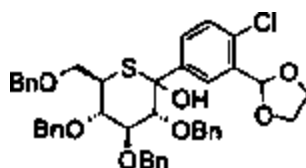
RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,94 - 3,05 (m, 1H) 3,22 - 3,29 (m, 1H) 3,60 (m, 1H) 3,69 - 3,88 (m, 4H) 3,90 - 4,04 (m, 3H) 4,33 (d, J = 10,6 Hz, 1H) 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 6,76 - 6,90 (m, 3H) 7,03 - 7,15 (m, 3H). LEN m/z = 429 (M+Na), 405 (M-H). p.f. 145,0-150,0°C. Anal. Calc. Para C₂₂H₂₄O₆S·0,7 H₂O: C, 61,00; H, 6,86. Encontrado: C, 60,81; H, 6,89.

Ejemplo 11



Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-2-metilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol

Se añadieron cinco gotas de 1,2-dibromoetano a una mezcla de magnesio (1,11 g, 45,7 mmol), 2-(5-bromo-2-clorofenil)-1,3-dioxolano (9,64 g, 36,5 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml), y esta mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gota a gota tetrahidrofurano (15 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (10,14 g, 3,6,5 mmol) a esta solución y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 a 3:1), obteniendo 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[4-cloro-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa amorfa incolora (11,81 g, 87%).



RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,06 (s, 1H) 3,47 - 3,58 (m, 1H) 3,64 (dd, J = 10,0, 2,9 Hz, 1H) 3,83 -

4,21 (m, 9H) 4,48 - 4,56 (m, 3H) 4,66 (d, J = 10,6 Hz, 1H) 4,82 - 4,97 (m, 3H) 6,15 (s, 1H) 6,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H) 7,08 - 7,21 (m, 5H) 7,23 - 7,37 (m, 14H) 7,55 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H) 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H). Después se añadió ácido clorhídrico 6M (120 ml) a una solución de tetrahidrofurano (50 ml) 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[4-cloro-3-(1,3-dioxolano-2-il)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa (6,01 g, 8,12 mmol) mientras se enfrió con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se añadió con agua helada, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=3:1) obteniendo un 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-(4-cloro-3-formilfenil)-5-tio-D-glucopiranososa amorfa incolora (4,53 g, 80%).



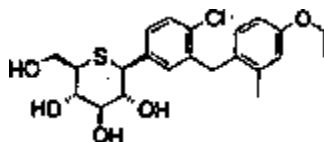
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,14 (s, 1H) 3,43 - 3,58 (m, 1H) 3,63 (dd, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H) 3,87 - 4,16 (m, 5H) 4,45 - 4,72 (m, 4H) 4,80 - 5,05 (m, 3H) 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 2H) 7,02 - 7,43 (m, 19H) 7,74 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H) 8,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H) 10,39 (s, 1H).

Después, se añadió una solución 2,6 M de hexano n-butilitio (1,6 ml) a una mezcla de 1-bromo-4-etoxi-2-metilbenceno (0,94 g, 4,37 mmol) y tetrahidrofurano (12 ml) a -78 °C. Después de agitar durante una hora, la mezcla se añadió con una solución de tetrahidrofurano (10 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-(4-cloro-3-formilfenil)-5-tio-D-glucopiranososa (1,52 g, 2,18 mmol), se agitó durante 20 minutos más y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), obteniendo 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-{4-cloro-3-[(4-etoxi-2-metilfenil)(hidroxi)metil]fenil}-5-tio-D-glucopiranososa (1,72 g, 95%) en forma de una mezcla diastereomérica amorfa amarilla.

Después, una solución en acetonitrilo (20 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-{4-cloro-3-[(4-etoxi-2-metilfenil)(hidroxi)metil]fenil}-5-tio-D-glucopiranososa (1,72 g, 2,06 mmol) se añadió secuencialmente con Et_3SiH (1,98 ml, 12,4 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,04 ml, 8,27 mmol) mientras se enfriaba en hielo. Después de agitar durante una hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-2-metilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol (1,01 g, 61%) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,14 (s 3H) 3,01 - 3,12 (m, 1H) 3,48 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,65 - 4,06 (m, 10H) 4,46 - 4,61 (m, 4H) 4,80 - 4,91 (m, 3H) 6,58 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H) 6,68 - 6,76 (m, 2H) 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 7,10 - 7,39 (m, 21H).

Ejemplo 12

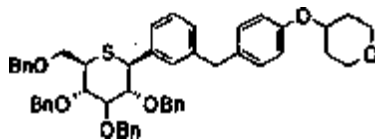


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-2-metilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol

Se añadió una solución en anisol (10 ml) de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[4-cloro-3-(4-etoxi-2-metilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol (0,99 g, 1,23 mmol) con AlCl_3 (0,83 g, 6,19 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió con agua helada, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1), obteniendo compuesto del título amorfo incoloro (55 mg, 10%).

RMN ^1H (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,90 - 3,01 (m, 1H) 3,14 - 3,24 (m, 1H) 3,54 (dd, J = 10,3, 9,2 Hz, 1H) 3,60 - 3,76 (m, 3H) 3,86 - 4,06 (m, 5H) 6,66 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H) 6,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H) 6,85 - 6,95 (m, 2H) 7,19 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H). IEN m/z = 461 (M+Na), 437 (M-H).

Ejemplo 13

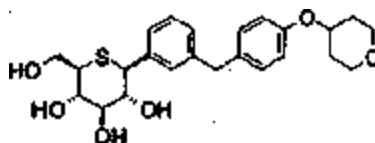


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[4-(4-tetrahidropiraniloxi)bencil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Se añadió una solución en hexano n-butiltio 2,6 M (0,8 ml) a una mezcla de 1-bromo-4-(4-tetrahidropiraniloxi) benceno (0,545 g, 2,12 mmol) y tetrahidrofurano (6 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 1,5 horas, se añadió una solución en tetrahidrofurano (8 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-(3-formilfenil)-5-tio-D-glucopiranososa (0,70 g, 1,06 mmol), se agitó durante tres horas y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) obteniendo 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[3-[(4-(4-tetrahidropiraniloxi)fenil)(hidroxi)metil]fenil]-5-tio-D-glucopiranososa (0,67 g, 76%).

Después, se añadió secuencialmente una solución en de acetonitrilo (8 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[3-[(4-(4-tetrahidropiraniloxi)fenil)(hidroxi)metil]fenil]-5-tio-D-glucopiranososa (0,67 g, 0,802 mmol) con Et₃SiH (0,78 ml, 4,90 mmol) y BF₃·Et₂O (0,41 ml, 3,27 mmol) a -15 °C. Después de agitar durante una hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (0,37 g, 57%). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,66 - 1,81 (m, 2H) 1,88-2,02 (m, 2H) 3,05 - 3,15 (m, 1H) 3,47 - 3,59 (m, 3H) 3,64 - 4,00 (m, 10H) 4,33 - 4,42 (m, 1H) 4,46 (d, J = 9,95 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,41 Hz, 1H) 4,84 - 4,93 (m, 3H) 6,60 - 6,67 (m, 2H) 6,72 - 6,79 (m, 2H) 6,99 - 7,19 (m, 8-H) 7,20 - 7,35 (m, 16H). IEN m/z = 824(M+NH₄).

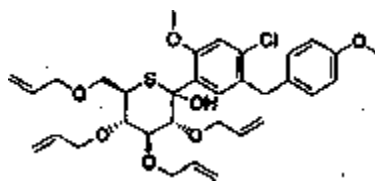
Ejemplo 14



Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[4-(4-tetrahidropiraniloxi)bencil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Se obtuvo el compuesto del título amorfo (18 mg) por un procedimiento similar al del Ejemplo 7 a partir de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[4-(4-tetrahidropiraniloxi)bencil]fenil]-1-tio-D-glucitol.

Ejemplo 15



Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-allyl-1-C-[4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metoxifenil]-5-tio-D-glucopiranososa

Se añadieron tres gotas de 1,2-dibromoetano a una mezcla de magnesio (171 mg, 7,03 mmol), 1-bromo-4-cloro-3-(4-etoxibencil)-6-metoxibenceno (2,0 g, 5,62 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml), y esta mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota tetrahidrofurano (20 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-allyl-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (1,5 g, 4,22 mmol) a esta solución, y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=6:1 - 5:1) obteniendo el compuesto del título (1,41 g, 53%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 3,36 - 3,47 (m, 1H) 3,49 - 4,10 (m, 17H) 4,10 - 4,44 (m, 4H) 4,84 - 4,97 (m, 2H) 5,08 - 5,35 (m, 5H) 5,42 - 5,60 (m, 1H) 5,75 - 6,07 (m, 3H) 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 6,92 (s, 1H) 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,32 (sa, 1H) IEN m/z = 653 (M+Na), 655 (M+2+Na).

Ejemplo 16

Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-allyl-1-[4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol

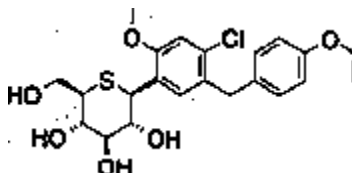
Se añadió secuencialmente una solución de cloroformo (20 ml)-acetonitrilo (20 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-allyl-1-C-[4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metoxifenil]-5-tio-D-glucopiranososa (1,41 g, 2,23 mmol) con Et₃SiH (2,16 ml, 13,4 mmol) y BF₃·Et₂O (1,13 ml, 8,92 mmol) a -15 °C y se agitó durante una hora. Después extraer la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y extraer con cloroformo, la fase orgánica se lavó con salmuera y

después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), obteniendo el compuesto del título (895 mg, 65%) en forma de una sustancia en polvo incolora.

5 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,95 - 3,04 (m, 1H) 3,21 - 3,30 (m, 1H) 3,41 - 3,79 (m, 5H) 3,81 (s, 3H) 3,84 - 4,20 (m, 8H) 4,25 - 4,4,2 (m, 4H) 4,81 - 4,91 (m, 2H) 5,09 - 5,33 (m, 6H) 5,34 - 5,52 (m, 1H) 5,79 - 6,04 (m, 3H) 6,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,87 (s, 1H) 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 7,21 (sa, 1H) IEN m/z = 637(M+Na), 639 (M+2+Na).

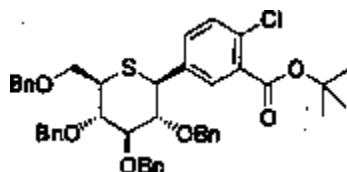
Ejemplo 17

10 Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol



15 Se agitó una mezcla de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-o-alil-1-[4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol (100 mg, 0,163 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (38 mg, 0,0325 mmol), ácido N,N'-dimetilbarbitúrico (203 mg, 1,3 mmol) y tetrahidrofurano (1,0 ml) en un atmósfera de Ar a 90 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1→5:1), obteniendo el compuesto del título (63 mg, 85%) en forma de una sustancia de polvo incoloro. RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H) 2,92 - 3,00 (m, 1H) 3,22 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,53 - 3,59 (m, 1H) 3,72 (dd, J = 11,7, 6,7 Hz, 1H) 3,82 (s, 3H) 3,88 - 3,95 (m, 3H) 3,99 (c, J = 6,9 Hz, 2H) 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,98 (s, 1H) 7,06 (d, J = 8,71 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H). IEN m/z = 477 (M+Na), 479 (M+2+Na), 453 (M-H), 455 (M+2-H). p.f. 177,0-179,0 °C.

25 Ejemplo 18



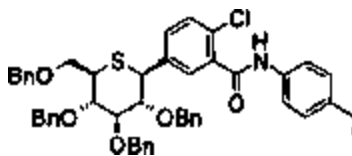
Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[4-cloro-3-(t-butoxicarbonil)fenil]-1-tio-D-glucitol

30 Se añadió una solución de hexano n-butillio 2,6 M (1,72 ml) a una mezcla de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano de bromuro de i-propilmagnesio (2,23 ml) y tetrahidrofurano (9 ml) a -5 °C. Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió con una solución en tetrahidrofurano (4,0 ml) de 5-bromo-2-clorobenzoato de t-butilo (542 mg, 1,86 mmol). Después de agitar durante una hora, se añadió una solución en tetrahidrofurano (3,0 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (430 mg, 0,798 mmol) y se agitó adicionalmente durante 15 minutos. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), obteniendo 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[4-cloro-3-(t-butoxicarbonil)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa (60 mg, 10%). IEN m/z = 789 (M+Na), 791 (M+2+Na).

40 Después, se añadió secuencialmente una solución en cloroformo (1,0 ml)-acetonitrilo (1,0 ml) de 2,3,4,6-tetra-o-bencil-1-C-[4-cloro-3-(t-butoxicarbonil)fenil]-5-tio-D-glucopiranososa (60 mg, 0,0782 mmol) con Et₃SiH (0,031 ml, 0,195 mmol) y BF₃·Et₂O (0,015 ml, 0,117 mmol) a -40 °C. Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y un disolvente orgánico se concentró a presión reducida. Después de extraer el residuo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), obteniendo el compuesto del título (26 mg, 44%).

50 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 (s, 9H) 3,06 - 3,21 (m, 1H) 3,51 - 3,64 (m, 1H) 3,66 - 3,77 (m, 1H) 3,78 - 4,06 (m, 5H) 4,48 - 4,67 (m, 4H) 4,84 - 4,95 (m, 3H) 6,75 (dd, J = 7,54, 1,79 Hz, 2H) 7,08 - 7,20 (m, 5H) 7,24 - 7,46 (m, 15H) 7,77 (d, J = 2,02 Hz, 1H). IEN m/z = 768 (M+Na), 770 (M+2+Na).

Ejemplo 19



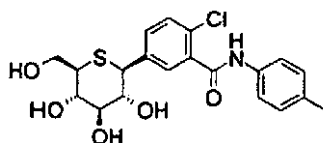
Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[4-cloro-3-[(4-etilfenil)amino]carbonil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Después de añadir una solución en tetrahidrofurano (2,0 ml) de (1S)-1,5-anhidro-1-[4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metoxifenil]-1-tio-D-glucitol (30 mg, 0,040 mmol) con ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, a 40 °C durante dos horas y después se añadió con acetato de etilo. Se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después retirar el desecante por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[4-cloro-3-carboxifenil]-1-tio-D-glucitol.

Después, se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (13 mg, 0,069 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (9 mg, 0,069 mmol) a una solución en cloroformo de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[4-cloro-3-carboxifenil]-1-tio-D-glucitol y 4-etilnilina (13 mg, 0,104 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 21 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), obteniendo el compuesto de anilida anterior (22 mg). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J = 7,15 Hz, 3H) 2,65 (c, J = 7,67 Hz, 1H) 3,06-3,24 (m, 1H) 3,50-3,61 (m, 1H) 3,71 (dd, J = 9,87, 3,03 Hz, 1H) 3,78-4,09 (m, 6H) 4,52 (s, 2H) 4,62 (t, J = 10,34 Hz, 2H) 4,84-4,98 (m, 3H) 6,75-6,85 (m, 2H) 7,08-7,56 (m, 25H) 7,72 (d, J = 2,02 Hz, 1H). IEN m/z = 769(M-H).

polvo de color amarillo pálido.

Ejemplo 20



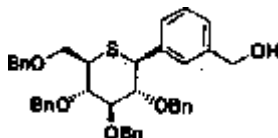
Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[4-cloro-3-[(4-etilfenil)amino]carbonil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml) a una mezcla de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[4-cloro-3-[(4-etilfenil)amino]carbonil]fenil]-1-tio-D-glucitol (20 mg, 0,025 mmol), ácido trifluoroacético (0,5 ml), sulfuro de dimetilo (0,3 ml), m-cresol (0,08 ml) y etanoditilo (0,02 ml) a -15 °C. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se añadió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (6 mg, 54%).

RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,23 (t, J = 7,57 Hz, 3H) 2,64 (c, J = 7,79 Hz, 2H) 3,00-3,07 (m, 1H) 3,27 (t, J = 8,71 Hz, 1H) 3,59-3,64 (m, 1H) 3,73-3,82 (m, 2H) 3,89 (d, J = 10,09 Hz, 1H) 3,95 (dd, J = 11,69, 3,44 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 8,25 Hz, 2H) 7,47 (s, 2H) 7,53 (s, 1H) 7,56 (d, J = 8,71 Hz, 2H). IEN m/z = 438 (M+Na), 440 (M+2+Na).

polvo incoloro.

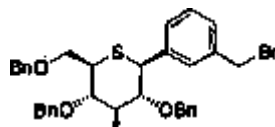
Ejemplo 21



Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1-tio-D-glucitol

Una solución en cloroformo (35 ml)-acetonitrilo (35 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-(3-formilfenil)-5-tio-D-glucopiranos (4,0 g, 6,05 mmol) se añadió secuencialmente con Et₃SiFi (5,8 ml, 36,3 mmol) y BF₃·Et₂O (3,1 ml, 24,2 mmol) a -15 °C. Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, los sólidos obtenidos por evaporación del disolvente a presión reducida se lavaron con hexano:acetato de etilo = 10:1, obteniendo el compuesto del título (3,2 g, 77%) en forma de una sustancia en polvo incolora. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,07-3,18 (m, 1H) 3,55 (t, 1H) 3,72 (dd, 1H) 3,78-4,01 (m, 5H) 4,46 - 4,69 (m, 6H) 4,87 - 4,96 (m, 3H) 6,69 (dd, J = 7,69, 1,48 Hz, 2H) 7,07 - 7,45 (m, 22H).

Ejemplo 22

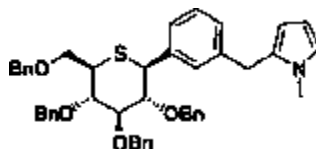


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(bromometil)fenil]-1-tio-D-glucitol

Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,018 ml) y trietilamina (0,021 ml) a una solución en tetrahidrofurano (1,5 ml) de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1-tio-D-glucitol (100 mg, 0,155 mmol) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y se diluyó con acetato de etilo. Después de lavar ésta con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, esta mezcla se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después, el desecante se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(metanosulfoniloximetil)fenil]-1-tio-D-glucitol (150 mg). Después, una mezcla de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(metanosulfoniloximetil)fenil]-1-tio-D-glucitol (150 mg), LiBr (40 mg, 0,466 mmol) y acetona (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua. Después de separar la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), obteniendo el compuesto del título (70 mg, 64%).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,06 - 3,17 (m, 1H) 3,55 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,72 (dd, 1H) 3,78 - 4,02 (m, 5H) 4,41-4,65 (m, 6H) 4,85 - 4,96 (m, 3H) 6,66 - 6,72 (m, J = 7,46, 2,02 Hz, 2H) 7,10 - 7,51 (m, 22H). IEN m/z = 726 (M+NH₄⁺), 728 (M+2+ NH₄⁺)

Ejemplo 23



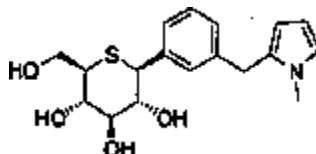
Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Una mezcla de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(bromometil)fenil]-1-tio-D-glucitol (200 mg, 0,282 mmol), 1-metil-2-(tributilstannil)-1H-pirrol (208 mg, 0,564 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (38 mg, 0,0423 mmol), 2(diciclohexilfosfino)bifenilo (36 mg, 0,0987 mmol), KF (67 mg, 1,16 mmol), CsCO₃ (257 mg, 0,792 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 60 °C durante ocho horas. Después retiran por filtración los extractos insolubles, el residuo obtenido por concentración del filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), obteniendo el compuesto del título (190 mg, 95%).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,04 - 3,16 (m, 1H) 3,32 (s, 3H) 3,53 (t, J = 8,70 Hz, 1H) 3,67 - 3,75 (m, 1H) 3,75 - 4,00 (m, 7H) 4,46 - 4,56 (m, 3H) 4,60 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,84 - 4,96 (m, 3H) 5,89 (dd, J = 3,73, 1,55 Hz, 1H) 6,04 (t, J = 3,03 Hz, 1H) 6,49 - 6,54 (m, 1H) 6,70 (dd, J = 7,62, 1,71 Hz, 2H) 7,05 - 7,18 (m, 7H) 7,22 - 7,36 (m, 14H) 7,39 - 7,46 (m, 1H): IEN m/z = 710 (M+H). 732 (M+Na).

Ejemplo 24

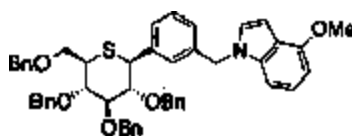
Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]fenil]-1-tio-D-glucitol



Se añadió ácido trifluorometano sulfónico (0,2 ml) a una mezcla de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]fenil]-1-tio-D-glucitol (190 mg), ácido trifluoroacético (1,0 ml), sulfuro de dimetilo (0,6 ml), m-cresol (0,16 ml) y etanoditiol (0,04 ml) a -15 °C. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se añadió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (16 mg, 17%).

RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 2,92-3,05 (m, 1H) 3,19-3,29 (m, 1H) 3,39 (s, 3H) 3,59 (t, J = 9,64 Hz, 1H) 3,68-3,83 (m, 3H) 3,86-4,02 (m, 3H) 5,80-5,87 (m, 1H) 5,94 (t, J = 3,11 Hz, 1H) 6,55 (d, J = 1,87 Hz, 1H) 7,03 (dd, J = 6,99, 1,71 Hz, 1H) 7,12-7,28 (m, 3H). IEN m/z = 372 (M+Na).

Ejemplo 25

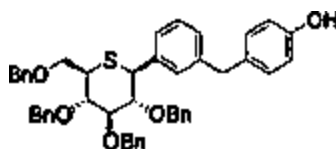


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(4-metoxi-1H-indol-1-il)metil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Se añadió una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) de 4-metoxi indol (83 mg, 0,564 mmol) con hidruro sódico (22 mg, 0,564 mmol; aceite al 60%) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Esta solución se añadió con N,N-dimetilformamida (2,0 ml) (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(bromometil)fenil]-1-tio-D-glucitol (200 mg, 0,282 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y se añadió con agua. Ésta se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), obteniendo el compuesto del título (290 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,05-3,14 (m, 1H) 3,46-3,56 (m, 1H) 3,66-3,74 (m, 1H) 3,76-3,92 (m, 5H) 3,95 (s, 3H) 4,46 (d, J = 10,10 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,59 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,84-4,93 (m, 3H) 5,25 (d, J = 2,49 Hz, 2H) 6,46-7,39 (m, 29H). IEN m/z = 793 (M+NH₄)

Ejemplo 26



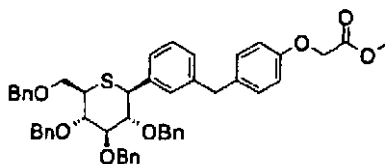
Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(4-hidroxifenil)metil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Se obtuvo el compuesto del título (253 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de (4-bromofenoxi)t-butil-dimetilsilano (2,17 g) y 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-(3-formilfenil)-5-tio-D-glucopiranososa (2,50 g) por un procedimiento similar al del Ejemplo 11.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,03-3,15 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,78 Hz, 1H) 3,66-3,74 (m, 1H) 3,75-3,97 (m, 6H) 4,43-4,55 (m, 3H) 4,56 4,74 (m, 3H) 4,84-4,94 (m, 3H) 6,62-6,70 (m, 4H) 7,00 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 7,06-7,20 (m, 6H) 7,21-7,41 (m, 16H).

IEN m/z = 740 (M+NH₄).

Ejemplo 27

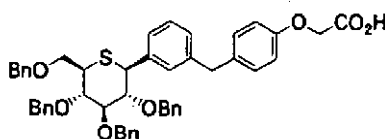


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[4-(2-metoxi-2-oxietoxi)bencil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Se añadió una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(4-hidroxifenil)metil]fenil]-1-tio-D-glucitol (364 mg, 0,504 mmol) con carbonato potásico (91 mg, 0,660 mmol) y bromoacetato de metilo (0,058 ml, 0,610 mmol) a 4 °C y se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Después de añadir la mezcla con agua y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), obteniendo un aceite transparente del compuesto del título (334 mg, 83%).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,05-3,15 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,66-3,75 (m, 1H) 3,75-3,98 (m, 10H) 4,41-4,64 (m, 6H) 4,83-4,95 (m, 3H) 6,60-6,79 (m, 4H) 6,98-7,19 (m, 8H) 7,22-7,36 (m, 16H). IEN m/z = 817 (M+Na).

Ejemplo 28

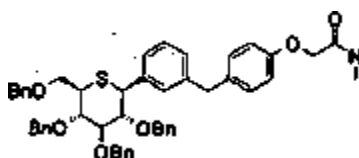


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[4-(carboximatoxi)bencil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Una solución en agua-metanol-tetrahidrofurano (1:3:3, 1,4 ml) de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(4-

(metoxycarbonilmetiloxi)fenil]metil]fenil]-1-tio-D-glucitol (180 mg, 0,226 mmol) se añadió con hidróxido de litio monohidrato (11 mg, 0,27 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se hizo ácida mediante la adición de HCl al 10% y el residuo depositado se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar la fase orgánica con salmuera y secar con sulfato de magnesio anhidro, el desecante se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo el compuesto del título (149 mg, 84%) en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,04-3,15 (m, 1H) 3,46-3,58 (m, 1H) 3,66-3,96 (m, 7H) 4,41-4,54 (m, 3H) 4,55-4,63 (m, 3H) 4,82-4,95 (m, 3H) 6,65 (dd, J = 8,00, 1,48 Hz, 2H) 6,76 (d, J = 8,86 Hz, 2H) 7,00-7,36 (m, 24H). IEN m/z = 798 (M+NH₄), 779 (M-H).

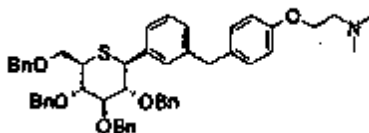
Ejemplo 29



Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]bencil]fenil]-1-tio-D-glucitol. Se añadió una solución en cloroformo (2 ml) de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[4-(carboximatoxi)bencil]fenil]-1-tio-D-glucitol (149 mg, 0,191 mmol) con una solución en tetrahidrofurano (0,19 ml, 0,382 mmol) de dimetilamina 2 M, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (44 mg, 0,229 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (31 mg, 0,229 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2), obteniendo el compuesto del título (128 mg, 83%).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,96 (s, 3H) 3,05 (s, 3H) 3,06-3,14 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,68-3,74 (m, 1H) 3,76-3,96 (m, 7H) 4,44-4,54 (m, 3H) 4,56-4,63 (m, 3H) 4,85-4,93 (m, 3H) 6,65 (dd, J = 7,93, 1,55 Hz, 2H) 6,76-6,83 (m, 2H) 7,01-7,18 (m, 8H) 7,22-7,35 (m, 16H). IEN m/z = 825 (M+NH₄).

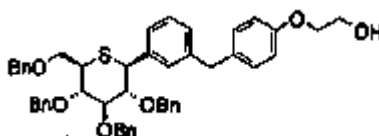
Ejemplo 30



Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[[4-(2,N,N-dimetilaminoetil)oxi]fenil]metil]fenil]-1-tio-D-glucitol. Se añadió una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]bencil]fenil]-1-tio-D-glucitol (88 mg, 0,109 mmol) con complejo 1,2 M de borano-tetrahidrofurano (0,54 ml) a 4 °C y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a 4 °C, se añadió con metanol y se concentró. Se añadieron 1,4-dioxano (1,0 ml) y HCl 6 M (0,5 ml) al residuo obtenido y se agitaron a 40 °C durante dos minutos. Esta mezcla se añadió con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico acuoso 2 M con el fin de ajustarla a alcalina y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de tipo NH (hexano:acetato de etilo = 1:1), obteniendo el compuesto del título (43 mg, 50%) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,35 (s, 6H) 2,68-2,81 (m, 2H) 3,04-3,16 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,70 Hz, 1H) 3,66-3,76 (m, 1H) 3,76-4,10 (m, 9H) 4,47 (d, J = 10,10 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,84-4,94 (m, 3H) 6,65 (dd, J = 7,85, 1,32 Hz, 2H) 6,72-6,81 (m, 2H) 7,00-7,18 (m, 8H) 7,20-7,36 (m, 16H). IEN m/z = 794 (M+H).

Ejemplo 31



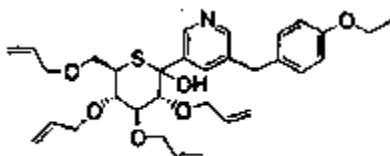
Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[[4-(2-hidroxietil)oxi]fenil]metil]fenil]-1-tio-D-glucitol

Una solución en tetrahidrofurano (2,5 ml) de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[4-(2-metoxi-2-oxoetoxi)bencil]fenil]-1-tio-D-glucitol (102 mg, 0,128 mmol) se añadió con LiAlH₄ (12 mg, 0,321 mmol) a 4 °C y se agitó durante 2,5 horas. Después de añadir gota a gota agua, se añadió solución de amonio al 28% y los extractos insolubles se retiraron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera

y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo el compuesto del título (100 mg) en forma de un cristal incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,06-3,14 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,67 - 3,74 (m, 1H) 3,77-4,04 (m, 11H) 4,47 (d, J = 9,95 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,86 - 4,93 (m, 3H) 6,62 - 6,68 (m, 2H) 6,73 - 6,79 (m, 2H) 7,02 - 7,18 (m, 8H) 7,21 - 7,35 (m, 16H). IEN m/z = 784 (M+NH $_4$).

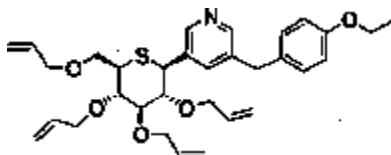
Ejemplo 32



Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-alil-1-C-(5-(4-etoxibencil)piridin-3-il)-5-tio-D-glucopiranososa

Se preparó un reactivo de Grignard a partir de 3-bromo-5-(4-etoxibencil)piridina (1,83 g, 6,26 mmol) por un procedimiento similar al del Ejemplo 15 y se obtuvo el compuesto del título (508 mg, 29%) en forma de una sustancia oleosa de color pardo. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,40 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,98-3,18 (m, 1H) 3,29-3,47 (m, 2H) 3,56-4,05 (m, 12H) 4,06-4,43 (m, 4H) 4,77-4,91 (m, 2H) 5,07-5,37 (m, 7H) 5,79-6,04 (m, 3H) 6,81 (d, J = 8,86 Hz, 2H) 7,04 (d, J = 8,86 Hz, 2H) 7,72 (s, 1H) 8,41 (d, J = 1,86 Hz, 1H) 8,70 (d, J = 2,18 Hz, 1H). IEN m/z = 568 (M+H), 590 (M+Na).

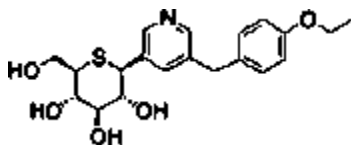
Ejemplo 33



Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-alil-1-[5-(4-etoxibencil)piridin-3-il]-1-tio-D-glucitol

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (137 mg, 28%) a partir de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[5-(4-etoxibencil)piridin-3-il]-5-tio-D-glucopiranososa (508 mg, 0,894 mmol) por un procedimiento similar al del Ejemplo 16. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,40 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,93 - 3,06 (m, 1H) 3,25 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,30 - 3,44 (m, 1H) 3,49 - 4,05 (m, 12H) 4,15 (dd, J = 12,05, 5,98 Hz, 1H) 4,24 - 4,42 (m, 3H) 4,80 - 4,92 (m, 2H) 5,08 - 5,42 (m, 7H) 5,78 - 6,03 (m, 3H) 6,81 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 7,48 (s, 1H) 8,42 (dd, J = 16,16, 2,18 Hz, 2H). IEN m/z = 552(M+H).

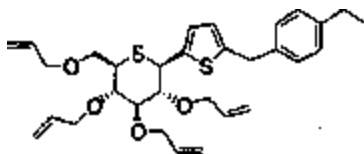
Ejemplo 34



Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)piridin-3-il]-1-tio-D-glucitol

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (71 mg, 73%) a partir de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-alil-1-[5-(4-etoxibencil)piridin-3-il]-1-tio-D-glucitol (137 mg, 0,248 mmol) por un procedimiento similar al del Ejemplo 17. RMN ^1H (600 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,36 (t, J = 7,18 Hz, 3H) 3,01 - 3,05 (m, 1H) 3,23 - 3,27 (m, 1H) 3,60 (dd, J = 10,32, 8,94 Hz, 1H) 3,71-3,78 (m, 2H) 3,84 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 3,92- 3,97 (m, 3H) 3,99 (c, J = 7,18 Hz, 2H) 6,82 - 6,85 (m, 2H) 7,10 - 7,13 (m, 2H) 7,64 (t, J = 2,06 Hz, 1H) 8,28 (d, J = 2,29 Hz, 1H) 8,34 (d, J = 2,29 Hz, 1H). IEN m/z = 392 (M+Na), 390 (M-H).

Ejemplo 35



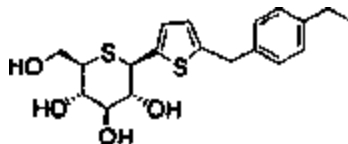
Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-alil-1-[5-(4-etilbencil)tiofen-2-il]-1-tio-D-glucitol

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (890 mg, 94%) a partir de 2-bromo-5-(4-etilbencil)tiofeno (1,0 g, 3,55 mmol) por un procedimiento similar al de los Ejemplos 15 y 16.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,22 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,62 (c, J = 7,62 Hz, 2H) 2,91 - 3,03 (m, 1H)

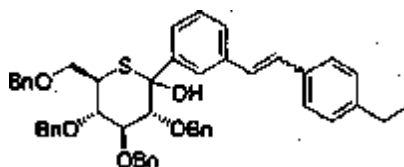
3,20 (t, J = 9,01 Hz, 1H) 3,43 - 3,79 (m, 5H) 3,90 - 4,07 (m, 6H) 4,09 - 4,18 (m, 1H) 4,24 - 4,41 (m, 3H) 4,92 - 5,02 (m, 2H) 5,09 - 5,32 (m, 6H) 5,50 - 5,66 (m, 1H) 5,79 - 6,05 (m, 3H) 6,61 (d, J = 3,57 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 3,42 Hz, 1H) 7,07 - 7,16 (m, 4H). IEN m/z = 563 (M+Na).
Ejemplo 36

5



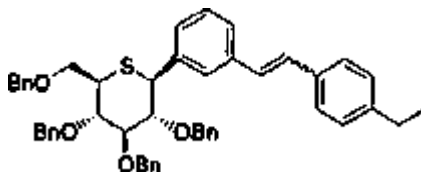
Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etilbencil)tiofen-2-il]-1-tio-D-glucitol

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (570 mg, 92%) a partir de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-alil-1-[5-(4-etilbencil)tiofen-2-il]-1-tio-D-glucitol (890 mg, 1,64 mmol) por un procedimiento similar al del Ejemplo 17. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,20 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,60 (c, J = 7,62 Hz, 2H) 2,92 - 3,03 (m, 1H) 3,19 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,50 - 3,63 (m, 2H) 3,72 (dd, J = 11,58, 6,45 Hz, 1H) 3,93 (dd, J = 11,50, 3,73 Hz, 1H) 4,03 (t, J = 4,97 Hz, 3H) 6,58 - 6,67 (m, 1H) 6,83 (d, J = 3,57 Hz, 1H) 7,08 - 7,17 (m, 4H). IEN m/z = 403 (M+Na), 379 (M-H).
Ejemplo 37



Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-{3-[(E o Z)-2-(4-etilfenil)vinil]fenil}-5-tio-D-glucopiranososa

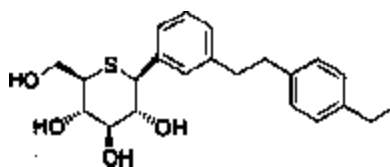
Una mezcla de cloruro (4-etilbencil)trifenilfosfonio (1,64 g, 3,93 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió con diisopropilamina de litio 2 M (solución de heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 2,0 ml, 4,0 mmol) mientras se enfriaba con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Esta solución se añadió gota a gota a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-(3-formilfenil)-5-tio-D-glucopiranososa (0,52 g, 786 μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio mientras se enfriaba en hielo y se extraía con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1 a 3:1) obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,49 g, 82%, mezcla E/Z).
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,10 - 1,32 (m, 3H) 2,48-2,74 (m, 2H) 2,90 - 3,10 (m, J = 38,55 Hz, 1H) 3,47-3,71 (m, 2H) 3,78 - 4,21 (m, 5H) 4,41 - 4,73 (m, 4H) 4,80 - 4,99 (m, 3H) 6,50 - 6,99 (m, 3H) 7,03 - 7,61 (m, 27H). IEN m/z = 785 (M+Na).
Ejemplo 38



35

Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-(3-[(E o Z)-2-(4-etilfenil)vinil]fenil)-1-tio-D-glucitol,

Una solución en acetonitrilo (20 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-{3-[(E o Z)-2-(4-etilfenil)vinil]fenil}-5-tio-D-glucopiranososa (0,49 g, 642 μmol) se añadió secuencialmente con Et₃SiH (0,35 ml, 1,92 mmol) y BF₃·Et₂O (0,20 ml, 1,28 mmol) a -10 °C, y se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8: 1), obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (0,31 g, 66%, mezcla E/Z). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,31 (m, 3H) 2,46-2,72 (m, 2H) 3,04 - 3,18 (m, 1H) 3,47 - 3,62 (m, 1H) 3,68 - 4,02 (m, 6H) 4,45 - 4,66 (m, 4H) 4,85 - 4,96 (m, 3H) 6,49 - 6,80 (m, 3H) 6,92 - 7,62 (m, 27H). IEN m/z = 769 (M+Na).
Ejemplo 39

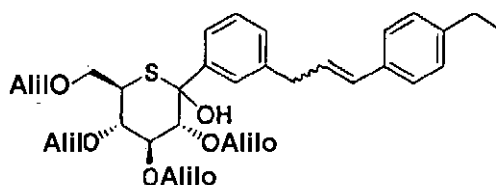


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-{3-[2-(4-etilfenil)etil]fenil}-1-tio-D-glucitol

Se añadió hidróxido de paladio al 20% en peso sobre carbono activado (300 mg) a una solución en etanol (5 ml) de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-{3-[(E o Z)-2-(4-etilfenil)vinil]fenil}-1-tio-D-glucitol (0,30 g, 401 μ mol) y la atmósfera en el interior del sistema se sustituyó con hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante tres días, los extractos insolubles en el sistema se retiraron por filtración sobre celite. El residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (13 mg, 8%).

RMN ^1H (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,20 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,59 (c, J = 7,62 Hz, 2H) 2,85 (s, 4H) 2,95 - 3,07 (m, 1H) 3,21 - 3,28 (m, 1H) 3,54 - 3,68 (m, 1H) 3,69 - 3,83 (m, 3H) 3,95 (dd, J = 11,42, 3,65 Hz, 1H) 7,00 - 7,11 (m, 5H) 7,13 - 7,28 (m, 3H). IEN m/z = 411 (M+Na), 387 (M-H).

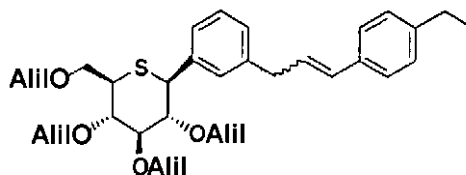
Ejemplo 40



Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-allyl-1-C-(3-[(2E o Z)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-il]fenil)-5-tio-D-glucopiranososa

Se añadieron cinco gotas de 1,2-dibromoetano a una mezcla de magnesio (1,11 g, 45,7 mmol), 1-bromo-3-[(2E o Z)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-il]benceno (0,401 g, 1,33 mmol) y tetrahidrofurano (7 ml) y esta mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota tetrahidrofurano (5 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-allyl-5-tio-D-glucono-lactona (0,38 g, 1,06 mmol) a esta solución y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo mientras se enfriaba en hielo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (42 mg, 7%). RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,16 - 1,30 (m, 3H) 2,55-2,72 (m, 2H) 2,90 - 3,03 (m, 1H) 3,31 - 4,44 (m, 16H) 4,82 - 4,94 (m, 2H) 5,09 - 5,49 (m, 6H) 5,80 - 6,05 (m, 5H) 6,29 - 6,45 (m, 1H) 7,08 - 7,32 (m, 6H) 7,42 - 7,52 (m, 2H). IEN m/z = 599 (M+Na), 575 (M-H).

Ejemplo 41

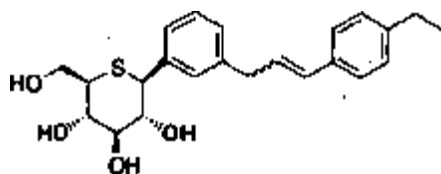


Síntesis de (1S)-2,3,4,6-tetra-O-allyl-1,5-anhidro-1-{3-[(2E o Z)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-il]fenil}-1-tio-D-glucitol

Una solución de acetonitrilo (3 ml) 2,3,4,6-tetra-O-allyl-1-C-(3-[(2E o Z)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-il]fenil)-5-tio-D-glucopiranososa (42 mg, 72 μ mol) se añadió secuencialmente con Et_3SiH (35 μ l, 218 μ mol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 μ l, 145 μ mol) a -0°C y se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 a 8: 1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (28 mg, 70%).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,17 - 1,30 (m, J = 7,62, 7,62, 7,62 Hz, 3H) 2,57-2,71 (m, 2H) 2,95 - 3,05 (m, 1H) 3,26 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,50 (d, J = 6,68 Hz, 2H) 3,58 - 3,91 (m, 5H) 3,94 - 4,21 (m, 3H) 4,23 - 4,44 (m, 3H) 4,84 - 4,95 (m, 2H) 5,09 - 5,52 (m, 8H) 5,71 - 6,46 (m, 6H) 7,09 - 7,29 (m, 8H). IEN m/z = 583 (M+Na).

Ejemplo 42

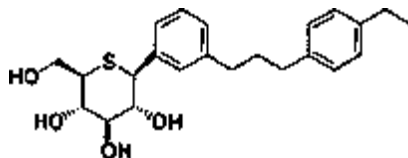


Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-(3-[(2E o Z)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-il]fenil)-1-tio-D-glucitol

Una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de (1S)-2,3,4,6-tetra-O-alil-1,5-anhidro-1-(3-[(2E o Z)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-il]fenil)-1-tio-D-glucitol (26 mg, 46 μ mol) se añadió con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (11 mg, 9 μ mol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (58 mg, 370 μ mol) y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y extraer con acetato de etilo mientras se enfriaba con hielo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1). Se realizó purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice NH, cloroformo:metanol = 9:1) obteniendo el compuesto del título (13 mg, 72%).

RMN ^1H (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,14- 1,27 (m, J = 7,98, 7,98, 7,98 Hz, 3H) 2,54-2,68 (m, 2H) 2,95 - 3,05 (m, 1H) 3,22 - 3,30 (m, 1H) 3,51 (d, J = 6,37 Hz, 1H) 3,56 - 3,68 (m, 2H) 3,70 - 3,83 (m, 3H) 3,95 (dd, J = 11,35, 3,57 Hz, 1H) 5,72 - 6,59 (m, 2H) 7,07 - 7,30 (m, 8H). IEN m/z = 423 (M+Na), 399 (M-H).

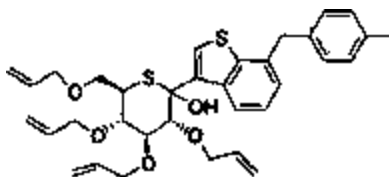
Ejemplo 43



Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-(3-[3-(4-etilfenil) propil] fenil)-1-tio-D-glucitol

Se añadió hidróxido de paladio al 20% en peso sobre carbono activado (20 mg) a una solución en etanol (2 ml) de (1S)-1,5-anhidro-1-(3-[(2E o Z)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-il]fenil)-1-tio-D-glucitol (13 mg, 32 μ mol) y la atmósfera en el interior del sistema se sustituyó con hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos días, los extractos insolubles en el sistema se retiraron por filtración sobre celite. El residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (8 mg, 62%). RMN ^1H (600 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,20 (t, J = 7,57 Hz, 3H) 1,87 - 1,94 (m, 2H) 2,56-2,63 (m, 6H) 2,98 - 3,03 (m, 1H) 3,26 (t, J = 8,25 Hz, 1H) 3,59 - 3,64 (m, J = 10,32, 8,94 Hz, 1H) 3,71 - 3,82 (m, 3H) 3,95 (dd, J = 11,46, 3,67 Hz, 1H) 7,05-7,12 (m, 5H) 7,14 - 7,25 (m, 3H). IEN m/z = 425 (M+Na), 401 (M-H).

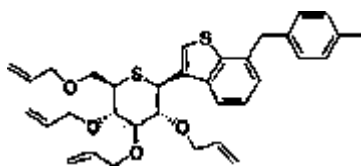
Ejemplo 44



Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-alil-1-C-[7-(4-metilbencil)-1-benzotien-3-il]-5-tio-D-glucopiranososa

Se añadieron cinco gotas de 1,2-dibromoetano a una mezcla de magnesio (77 mg, 3,19 mmol), 3-bromo-7-(4-metilbencil)-1-benzotiofeno (0,92 g, 2,90 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml) y esta mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota tetrahidrofurano (5 ml) de 2,3,4,6-tetra-O-alil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (0,51 g, 1,45 mmol) a esta solución mientras se enfriaba en hielo y se agitaba a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,76 g, 89%). RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,31 (s, 3H) 3,21 (dd, J = 11,81, 6,06 Hz, 1H) 3,29 (s, 1H) 3,46 - 3,93 (m, 6H) 3,96- 4,02 (m, J = 4,66 Hz, 2H) 4,15 - 4,26 (m, 4H) 4,30 (d, J = 5,75 Hz, 2H) 4,42 (dd, J = 12,12, 5,91 Hz, 1H) 4,57 - 4,78 (m, 2H) 5,10 - 5,40 (m, 7H) 5,80 - 6,08 (m, 3H) 7,05 - 7,17 (m, 5H) 7,32 (t, 1H) 7,63 (s, 1H) 8,19 (d, J = 7,46 Hz, 1H). IEN m/z = 615 (M+Na), 591 (M-H).

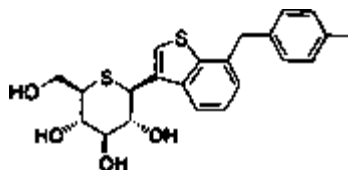
Ejemplo 45



Síntesis de (1S)-2,3,4,6-tetra-O-alil-1,5-anhidro-1-[7-(4-metilbencil)-1-benzotien-3-il]-1-tio-D-glucitol

Se sintetizó el compuesto del título (86%) por un procedimiento similar al del Ejemplo 16 de 2,3,4,6-tetra-O-alil-1-C-[7-(4-metilbencil)-1-benzotien-3-il]-5-tio-D-glucopiranos. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,31 (s, 3H) 2,99 - 3,10 (m, 1H) 3,27 - 3,40 (m, 2H) 3,66 - 3,87 (m, 5H) 4,00 (d, J = 5,75 Hz, 2H) 4,15 - 4,26 (m, 4H) 4,31 (d, J = 6,84 Hz, 2H) 4,40 (dd, J = 12,05, 5,83 Hz, 1H) 4,63 - 4,82 (m, 2H) 5,09 - 5,37 (m, 7H) 5,80 - 6,07 (m, 3H) 7,04 - 7,17 (m, 5H) 7,32 (t, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,89 (d, J = 7,93 Hz, 1H). IEN m/z = 599 (M+Na).

Ejemplo 46



Síntesis de (1S)-1,5-anhidro-1-[7-(4-metilbencil)-1-benzotien-3-il]-1-tio-D-glucitol

El compuesto del título (76%) se sintetizó en forma de un polvo incoloro por un procedimiento similar al del Ejemplo 17 a partir de (1S)-2,3,4,6-tetra-O-alil-1,5-anhidro-1-[7-(4-metilbencil)-1-benzotien-3-il]-1-tio-D-glucitol.

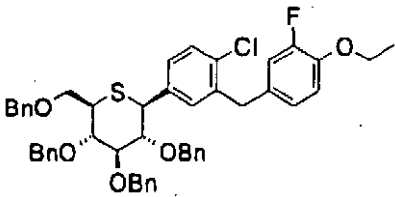
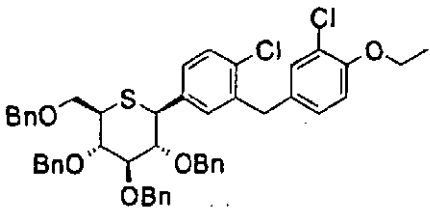
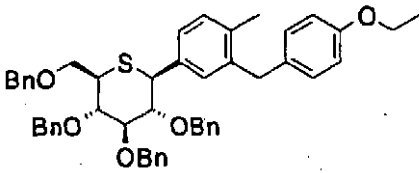
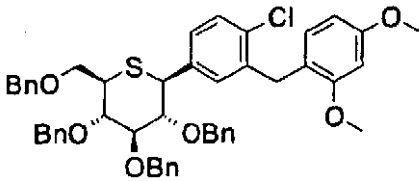
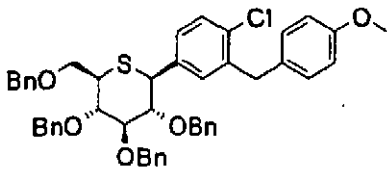
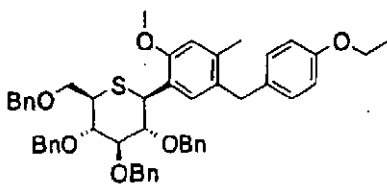
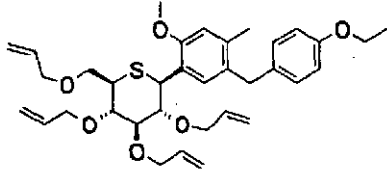
RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 2,26 (s, 2H) 3,03 - 3,14 (m, 1H) 3,32 3,40 (m, 1H) 3,62 - 3,72 (m, 1H) 3,77(dd, J = 11,50, 6,37 Hz, 1H) 3,93 - 4,06 (m, 2H) 4,14 (s, 2H) 4,32 (d, J = 10,26 Hz, 1H) 7,01 - 7,17 (m, 5H) 7,33 (t, 1H) 7,48 (s, 1H) 7,90 (d, J = 7,31 Hz, 1H). IEN m/z = 439 (M+Na), 415 (M-H).

Los compuestos de la presente invención que se muestran en las siguientes tablas se obtuvieron mediante la realización de operaciones similares a las de los Ejemplos anteriores usando los materiales de partida y reactivos correspondientes. Los compuestos de la presente invención obtenidos mediante los Ejemplos anteriores se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 1		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H) 3,05 - 3,16 (m, 1H) 3,53 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,67 - 3,99 (m, 8H) 4,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H) 4,53 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,7 Hz, 1H) 4,85 - 4,94 (m, 3H) 6,62 - 6,69 (m, 2H) 7,00 - 7,20 (m, 10H) 7,22 - 7,36 (m, 16H). IEN m/z = 757 (M+Na). p.f. 100,0-102,5 °C.
Compuesto 2		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,93 - 3,17 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,64 - 3,76 (m, 1H) 3,76 - 4,07 (m, 9H) 4,46 (d, J = 9,95 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,83 - 4,97 (m, 3H) 6,59 - 6,80 (m, 4H) 6,97 - 7,21 (m, 8H) 7,22 - 7,39 (m, 16H). IEN m/z = 773 (M+Na).
Compuesto 3		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (t, J = 6,88 Hz, 3H) 3,00 - 3,15 (m, 1H) 3,50 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,70 (dd, J = 9,86, 2,98 Hz, 1H) 3,75 - 3,80 (m, 2H) 3,82 - 3,99 (m, 6H) 4,06 (d, J = 15,59 Hz, 1H) 4,47 - 4,53 (m, 3H) 4,59 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 4,82 - 4,88 (m, 2H) 4,89 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 6,70 (d, J = 6,88 Hz, 2H) 6,74 (d, J = 8,71 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 8,71 Hz, 2H) 7,09 - 7,37 (m, 21H). IEN m/z = 807 (M+Na). p.f. 126,0-128,0 °C. polvo incoloro.

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 4		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (t, J = 6,88 Hz, 3H) 3,05 - 3,11 (m, 1H) 3,50 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,70 (dd, J = 9,63, 2,75 Hz, 1H) 3,76 - 3,84 (m, 6H) 3,84 - 3,92 (m, 3H) 3,92 - 3,99 (m, 3H) 4,45 (d, J = 10,09 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,59 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 4,85 (s, 2H) 4,89 (d, J = 11,00 Hz, 1H) 6,67 - 6,75 (m, 4H) 6,83 (d, J = 8,25 Hz, 1H) 7,02 - 7,18 (m, 8H) 7,22 - 7,35 (m, 14H). IEN m/z = 803 (M+Na).
Compuesto 5		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (t, J = 7,11 Hz, 3H) 3,07-3,15(m,1 1H) 3,54 (t, J = 9,17 Hz, 1H) 3,62-3,99 (m, 11H) 4,47 - 4,62 (m, 6H) 4,84 - 4,93 (m, 3H) 6,61 - 7,41 (m, 27H). IEN m/z = 803 (M+Na).
Compuesto 6		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (t, J = 6,92 Hz, 3H) 2,97 - 3,17 (m, 1H) 3,47 - 3,62 (m, 1H) 3,62 - 3,75 (m, 1H) 3,76 - 4,03 (m, 8H) 4,40 - 4,67 (m, 5H) 4,82 - 5,12 (m, 5H) 6,62 - 7,42 (m, 32H). IEN m/z = 879 (M+Na).
Compuesto 7		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (t, J = 6,92 Hz, 3H) 3,06 - 3,15 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,64 - 3,98 (m, 14H) 4,45 - 4,62 (m, 4H) 4,71 (s, 2H) 4,84 - 4,93 (m, 3H) 6,45 (s, 1H) 6,63 - 6,72 (m, 4H) 6,99 - 7,34 (m, 17H) 7,37 (d, J = 4,35 Hz, 4H). IEN m/z = 828 (M+NH ₄). aceite de color amarillo.
Compuesto 8		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 3,03 - 3,13 (m, 1H) 3,46 - 3,54 (m, 1H) 3,66 - 4,00 (m, 10H) 4,45 - 4,53 (m, 3H) 4,59 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,84 - 4,93 (m, 3H) 6,65 - 6,77 (m, 4H) 6,96 - 7,34 (m, 23H). IEN m/z = 791 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 9		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (t, J = 6,92 Hz, 3H) 3,02 - 3,14 (m, 1H) 3,51 (t, J = 8,70 Hz, 1H) 3,66 - 4,05 (m, 10H) 4,47 (d, J = 10,26 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,59 (d, J = 10,41 Hz, 1H) 4,83 - 4,94 (m, 3H) 5,06 (s, 2H) 6,64 - 6,74 (m, 4H) 6,84 - 6,91 (m, 1H) 6,96 - 7,38 (m, 27H). IEN m/z = 874 (M+NH ₄). polvo incoloro.
Compuesto 10		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (t, J = 6,88 Hz, 3H) 3,06 - 3,12 (m, 1H) 3,51 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,70 (dd, J = 9,63, 2,75 Hz, 1H) 3,75 - 3,81 (m, 2H) 3,83 - 4,06 (m, 8H) 4,49 - 4,55 (m, 3H) 4,59 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 4,84 - 4,94 (m, 3H) 6,63 (dd, J = 10,55, 6,88 Hz, 1H) 6,69 (d, J = 6,88 Hz, 2H) 6,77 (dd, J = 11,23, 7,11 Hz, 1H) 7,08 - 7,38 (m, 20H). IEN m/z = 843 (M+Na). polvo incoloro.

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 11		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 7,11 Hz, 3H) 3,01 - 3,11 (m, 1H) 3,50 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,69 (dd, J = 9,63, 2,75 Hz, 1H) 3,75 - 3,80 (m, 2H) 3,81 - 3,95 (m, 4H) 3,99 - 4,07 (m, 3H) 4,49 - 4,53 (m, 3H) 4,58 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 4,82 - 4,93 (m, 3H) 6,65 - 6,90 (m, 5H) 7,09 - 7,36 (m, 21H). IEN m/z = 825 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 12		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,42 (t, J = 6,88 Hz, 3H) 3,05 - 3,16 (m, 1H) 3,50 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,69 (dd, J = 10,09, 2,75 Hz, 1H) 3,73 - 3,81 (m, 2H) 3,82 - 3,95 (m, 4H) 4,02 (c, J = 7,03 Hz, 2H) 4,48 - 4,54 (m, 3H) 4,58 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 4,82 - 4,90 (m, 3H) 6,63 - 6,75 (m, 3H) 6,91 (dd, J = 8,25, 2,29 Hz, 1H) 7,07 - 7,36 (m, 22H). IEN m/z = 841 (M+Na).
Compuesto 13		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,22 (s, 3H) 3,06 - 3,14 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,68 - 4,00 (m, 10H) 4,46 - 4,54 (m, 3H) 4,60 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,84 - 4,93 (m, 3H) 6,67 - 6,76 (m, 4H) 6,92 - 6,98 (m, 2H) 7,08 - 7,35 (m, 21H). IEN m/z = 782 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 14		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,01 - 3,13 (m, 1H) 3,49 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,65 - 3,69 (m, 1H) 3,71 (s, 3H) 3,73 - 3,78 (m, 2H) 3,76 (s, 3H) 3,80 - 3,96 (m, 4H) 4,01 - 4,07 (m, 1H) 4,45 - 4,53 (m, 3H) 4,59 (d, J = 11,00 Hz, 1H) 4,83 - 4,92 (m, 3H) 6,30 (dd, J = 8,25, 2,29 Hz, 1H) 6,41 (d, J = 2,29 Hz, 1H) 6,71 (d, J = 8,25 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 8,25 Hz, 1H) 7,10 - 7,35 (m, 21H). IEN m/z = 818 (M+NH ₄).
Compuesto 15		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,01 - 3,16 (m, 1H) 3,50 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,66 - 3,72 (m, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,76 - 3,99 (m, 6H) 4,02 - 4,14 (m, 1H) 4,46 - 4,53 (m, 3H) 4,59 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,82 - 4,95 (m, 3H) 6,63 - 6,82 (m, 4H) 7,01 - 7,36 (m, 23H). IEN m/z = 788 (M+NH ₄).
Compuesto 16		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (t, J = 6,88 Hz, 3H) 2,21 (s, 3H) 3,02 - 3,21 (m, 1H) 3,55 (t, J = 9,40 Hz, 1H) 3,71 (s, 1H) 3,74 - 3,97 (m, 10H) 4,01 (s, 1H) 4,45 - 4,56 (m, 3H) 4,60 (d, J = 10,55 Hz, 2H) 4,86 (s, 2H) 4,90 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 6,58 - 6,76 (m, 5H) 6,90 (d, J = 7,34 Hz, 1H) 7,09 - 7,19 (m, 5H) 7,23 - 7,35 (m, 15H). IEN m/z = 812 (M+NH ₄). polvo incoloro.
Compuesto 17		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,18 (s, 3H) 2,93 - 3,08 (m, 1H) 3,27 (t, J = 9,01 Hz, 1H) 3,50 - 3,77 (m, 6H) 3,80 (s, 3H) 3,83 - 4,05 (m, 6H) 4,08 - 4,51 (m, 5H) 4,82 - 4,95 (m, 2H) 5,06 - 5,34 (m, 6H) 5,38 - 5,58 (m, 1H) 5,77 - 6,07 (m, 3H) 6,66 (s, 1H) 6,75 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 7,16 (s, 1H). IEN m/z = 617 (M+Na).

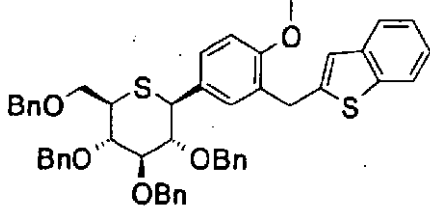
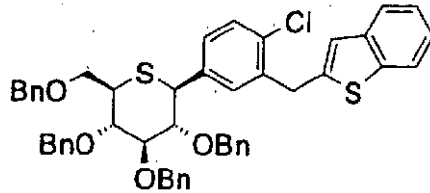
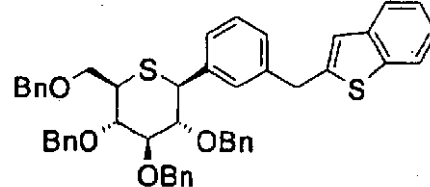
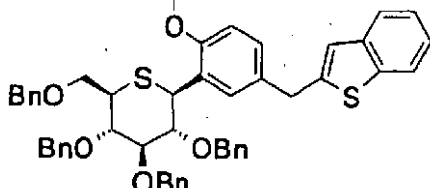
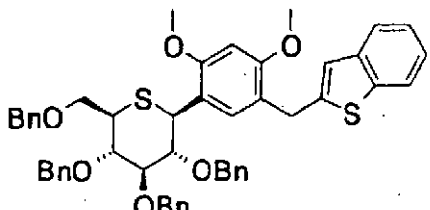
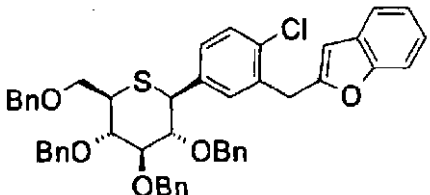
Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 18		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (s, 9H) 2,93 - 3,20 (m, 1H) 3,51 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,63 - 3,93 (m, 6H) 3,93 - 4,03 (m, 1H) 4,06 - 4,17 (m, 1H) 4,45 - 4,54 (m, 3H) 4,59 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,84 - 4,93 (m, 3H) 6,69 (dd, J = 8,00, 1,48 Hz, 2H) 7,04 - 7,38 (m, 25H). IEN m/z = 819 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 19		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 3,03 - 3,15 (m, 1H) 3,50 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,65 - 4,06 (m, 10H) 4,46 - 4,62 (m, 4H) 4,82 - 4,93 (m, 3H) 6,45 - 6,61 (m, 2H) 6,69 (d, J = 8,08 Hz, 2H) 6,91 (t, 1=8,63 Hz, 1H) 7,08 - 7,38 (m, J = 1,00 Hz, 21H). aceite incoloro.
Compuesto 20		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,25 - 2,31 (s, 3H) 3,04 - 3,13 (m, 1H) 3,46 - 3,54 (m, 1H) 3,66 - 4,13 (m, 8H) 4,47 - 4,53 (m, 3H) 4,59 (d, J = 11,04 Hz, 1H) 4,84 - 4,92 (m, 3H) 6,67 - 6,72 (m, 2H) 7,02 (s, 4H) 7,08 - 7,35 (m, 21H). IEN m/z = 772 (M+NH ₄), 774 (M+2+NH ₄). polvo incoloro.
Compuesto 21		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,42 (s, 3H) 3,05-3,12 (m, 1H) 3,51 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,70 (dd, J = 9,86, 2,98 Hz, 1H) 3,74 - 3,82 (m, 2H) 3,82 - 3,92 (m, 3H) 3,93 - 4,01 (m, 1H) 4,07 (d, J = 15,13 Hz, 1H) 4,48 - 4,54 (m, 3H) 4,59 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 4,82 - 4,87 (m, 2H) 4,89 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 6,70 (d, J = 7,34 Hz, 2H) 7,00 - 7,38 (m, 25H). IEN m/z = 804 (M+NH ₄). polvo incoloro.
Compuesto 22		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (d, J = 6,06 Hz, 6H) 3,04-3,14 (m, 1H) 3,50 (t, J = 8,70 Hz, 1H) 3,65 - 4,11 (m, 8H) 4,38 - 4,63 (m, 5H) 4,83 - 4,92 (m, 3H) 6,65 - 6,77 (m, 3H) 6,99 - 7,37 (m, 24H). IEN m/z = 821 (M+Na). polvo de color amarillo.
Compuesto 23		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (t, J = 7,54 Hz, 3H) 2,58 (c, J = 7,77 Hz, 2H) 3,04-3,13 (m, 1H) 3,50 (t, J = 8,70 Hz, 1H) 3,66 - 4,14 (m, 8H) 4,46 - 4,53 (m, 3H) 4,59 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,84 - 4,92 (m, 3H) 6,66 - 6,72 (m, 2H) 7,00 - 7,36 (m, 25H). IEN m/z = 791 (M+Na). polvo de color amarillo pálido.
Compuesto 24		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (s, 3H) 1,21 (s, 3H) 2,77-2,89 (m, 1H) 3,05 - 3,13 (m, 1H) 3,51 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,66 - 4,15 (m, 8H) 4,46 - 4,54 (m, 3H) 4,59 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,83 - 4,92 (m, 3H) 6,69 (dd, J = 7,85, 1,32 Hz, 2H) 7,06 (s, 4H) 7,08 - 7,36 (m, 21H). IEN m/z = 805 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 25		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,14 (s, 3H) 3,01 - 3,12 (m, 1H) 3,48 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,65 - 4,06 (m, 10H) 4,46 - 4,61 (m, 4H) 4,80 - 4,91 (m, 3H) 6,58 (dd, J = 8,24, 2,49 Hz, 1H) 6,68 - 6,76 (m, 2H) 6,81 (d, J = 8,39 Hz, 1H) 6,98 (d, J = 2,18 Hz, 1H) 7,10-7,39 (m, 21H). polvo incoloro.

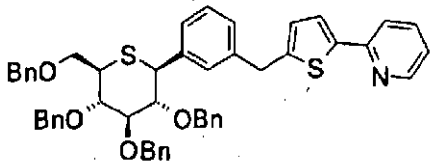
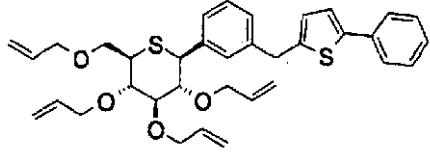
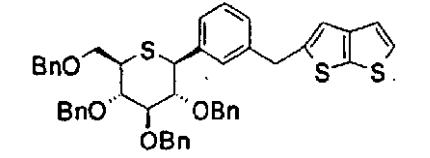
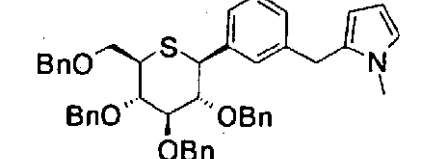
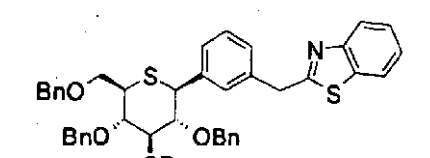
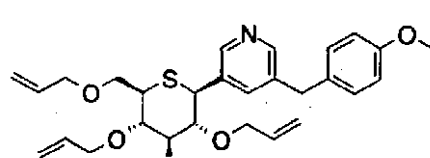
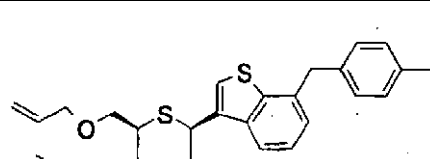
Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 26		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,14 (s, 1H) 3,43 - 3,58 (m, 1H) 3,63 (dd, J = 9,95, 2,64 Hz, 1H) 3,87 - 4,16 (m, 5H) 4,45 - 4,72 (m, 4H) 4,80 - 5,05 (m, 3H) 6,73 (d, J = 7,77 Hz, 2H) 7,02 - 7,43 (m, 19H) 7,74 (dd, J = 8,39, 2,49 Hz, 1H) 8,06 (d, J = 2,49 Hz, 1H) 10,39 (s, 1H). amorfo incoloro.
Compuesto 27		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,06 (s, 1H) 3,47 - 3,58 (m, 1H) 3,64 (dd, J = 10,03, 2,88 Hz, 1H) 3,83 - 4,21 (m, 9H) 4,48 - 4,56 (m, 3H) 4,66 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,82 - 4,97 (m, 3H) 6,15 (s, 1H) 6,77 (dd, J = 7,85, 1,48 Hz, 2H) 7,08 - 7,21 (m, 5H) 7,23 - 7,37 (m, 14H) 7,55 (dd, J = 8,39, 2,49 Hz, 1H) 7,92 (d, J = 2,49 Hz, 1H). IEN m/z = 761 (M+Na). amorfo incoloro.
Compuesto 28		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (t, J = 6,92 Hz, 3H) 2,17 (s, 3H) 3,04 - 3,19 (m, 1H) 3,47 4,17 (m, 10H) 4,42 - 4,66 (m, 5H) 4,77 - 5,12 (m, 5H) 6,55 - 7,51 (m, 31H). IEN m/z = 893(M+Na). aceite incoloro.
Compuesto 29		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 3,01 - 3,16 (m, 1H) 3,53 (t, J = 9,01 Hz, 1H) 3,65 - 3,74 (m, 1H) 3,78 (s, 3H) 3,81 - 4,08 (m, 8H) 4,43 - 4,56 (m, 4H) 4,59 (d, J = 10,88 Hz, 1H) 4,85 (s, 2H) 4,89 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 6,68 (dd, J = 7,77, 1,71 Hz, 4H) 6,89 (s, 1H) 7,00 (d, J = 8,39 Hz, 2H) 7,06 - 7,20 (m, 5H) 7,21 - 7,38 (m, 14H).). IEN m/z = 837(M+Na).
Compuesto 30		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,95 - 3,04 (m, 1H) 3,21 - 3,30 (m, 1H) 3,41 - 3,79 (m, 5H) 3,81 (s, 3H) 3,84 - 4,20 (m, 8H) 4,25 - 4,42 (m, 4H) 4,81 - 4,91 (m, 2H) 5,09 - 5,33 (m, 6H) 5,34 - 5,52 (m, 1H) 5,79 - 6,04 (m, 3H) 6,78 (d, J = 8,86 Hz, 2H) 6,87 (s, 1H) 7,03 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 7,21 (s a, 1H). IEN m/z = 637 (M+Na), 639 (M+2+Na).
Compuesto 31		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 3,03 - 3,17 (m, 1H) 3,46 - 4,03 (m, 10H) 4,44 - 4,62 (m, 5H) 4,76 - 5,04 (m, 7H) 6,47 (s, 1H) 6,61 - 6,78 (m, 4H) 6,94 - 7,37 (m, 31H). aceite incoloro.
Compuesto 32		RMN ¹ H (300 MHz, CHLOROFORM=d) δ ppm 1,15 (t, J = 7,54 Hz, 3H) 2,22 (s, 3H) 2,54 (c, J = 7,54 Hz, 2H) 3,06 - 3,16(m, 1H) 3,49 - 4,07 (m, 11H) 4,45 - 4,65 (m, 5H) 4,84 - 4,94 (m, 3H) 6,69 - 6,76 (m, 3H) 6,94 (s, 4H) 7,07 - 7,19 (m, 5H) 7,22 - 7,35 (m, 14H). IEN m/z = 801 (M+Na). aceite incoloro.

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 33		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 (t, J = 7,54 Hz, 3H) 2,54 (c, J = 8,13 Hz, 2H) 3,06 - 3,16 (m, 1H) 3,53 (t, J = 8,78 Hz, 1H) 3,64 - 4,13 (m, 10H) 4,46 - 4,65 (m, 5H) 4,83 - 4,95 (m, 3H) 6,64 - 6,72 (m, 2H) 6,87 - 7,35 (m, 24H). IEN m/z = 821 (M+Na). aceite incoloro.
Compuesto 34		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,34 - 0,38 (m, 9H) 0,47 (s, 9H) 0,51 (s, 9H) 0,53 (s, 9H) 1,56 (t, J = 7,54 Hz, 3H) 2,96 (c, J = 7,51 Hz, 2H) 3,30 - 3,45 (m, 1H) 3,63 (t, J = 8,16 Hz, 1H) 3,82 - 4,08 (m, 3H) 4,14 (s, 3H) 4,29 (dd, J = 10,41, 3,73 Hz, 1H) 4,35 (d, J = 3,57 Hz, 2H) 4,73 (d, J = 10,96 Hz, 1H) 7,20 (s, 1H) 7,42 - 7,51 (m, 4H) 7,62 (s, 1H). IEN m/z = 749 (M+Na).
Compuesto 35		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (d, J = 6,84 Hz, 6H) 2,72-2,85 (m, 1H) 3,06 - 3,15 (m, 1H) 3,53 (t, J = 9,17 Hz, 1H) 3,64 - 4,11 (m, 10H) 4,44 - 4,63 (m, 5H) 4,83 - 4,93 (m, 3H) 6,67 (d, J = 7,69, 1,48 Hz, 2H) 6,89 (s, 1H) 6,94 - 7,36 (m, 23H). aceite incoloro.
Compuesto 36		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,21 (s, 3H) 2,24 (s, 3H) 3,07 - 3,18 (m, 1H) 3,55 (t, J = 8,39 Hz, 1H) 3,64 - 4,07 (m, 10H) 4,47 - 4,64 (m, 5H) 4,84 - 4,94 (m, 3H) 6,69 - 6,77 (m, 3H) 6,91 (s, 4H) 7,07 - 7,20 (m, 5H) 7,22 - 7,36 (m, 14H). IEN m/z = 787(M+Na). amorfo incoloro.
Compuesto 37		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 2,23 (s, 3H) 2,70 - 2,86 (m, 1H) 3,03 - 3,20 (m, 1H) 3,55 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,64 - 4,08 (m, 10H) 4,43 - 4,66 (m, 5H) 4,80 - 4,95 (m, 3H) 6,67 - 6,78 (m, 3H) 6,95 (s, 4H) 7,05 - 7,19 (m, 5H) 7,21 - 7,37 (m, 14H). IEN m/z = 815(M+Na). amorfo de color amarillo pálido.
Compuesto 38		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J = 7,15 Hz, 3H) 2,65 (c, J = 7,67 Hz, 1H) 3,06 - 3,24 (m, 1H) 3,50 - 3,61 (m, 1H) 3,71 (dd, J = 9,87, 3,03 Hz, 1H) 3,78 - 4,09 (m, 6H) 4,52 (s, 2H) 4,62 (t, J = 10,34 Hz, 2H) 4,84 - 4,98 (m, 3H) 6,75 - 6,85 (m, 2H) 7,08 - 7,56 (m, 25H) 7,72 (d, J = 2,02 Hz, 1H). IEN m/z = 796(M-H). polvo de color amarillo pálido.
Compuesto 39		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,06-3,29 (m, 1H) 3,77-4,12 (m, 8H) 4,46-4,68 (m, 4H) 4,84 - 5,00 (m, 2H) 7,01 - 7,45 (m, 23H).
Compuesto 40		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 (s, 9H) 3,06 - 3,21 (m, 1H) 3,51 - 3,64 (m, 1H) 3,66 - 3,77 (m, 1H) 3,78 - 4,06 (m, 5H) 4,48 - 4,67 (m, 4H) 4,84 - 4,95 (m, 3H) 6,75 (dd, J = 7,54, 1,79 Hz, 2H) 7,08 - 7,20 (m, 5H) 7,24 - 7,46 (m, 15H) 7,77 (d, J = 2,02 Hz, 1H). IEN m/z = 768 (M+NH ₄).

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 41		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13-1,31 (m, 3H) 2,46 - 2,72 (m, 2H) 3,04 -3,18 (m, 1H) 3,47 - 3,62 (m, 1H) 3,68 - 4,02 (m, 6H) 4,45 - 4,66 (m, 4H) 4,85 - 4,96 (m, 3H) 6,49 - 6,80 (m, 3H) 6,92 - 7,62 (m, 27H). IEN m/z = 769 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 42		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,62 (c, J = 7,62 Hz, 2H) 2,91 - 3,03 (m, 1H) 3,20 (t, J = 9,01 Hz, 1H) 3,43 - 3,79 (m, 5H) 3,90 - 4,07 (m, 6H) 4,09 - 4,18 (m, 1H) 4,24 - 4,41 (m, 3H) 4,92 - 5,02 (m, 2H) 5,09 - 5,32 (m, 6H) 5,50 - 5,66 (m, 1H) 5,79 - 6,05 (m, 3H) 6,61 (d, J = 3,57 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 3,42 Hz, 1H) 7,07 - 7,16 (m, 4H). IEN m/z = 563 (M+Na). aceite de color amarillo.
Compuesto 43		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,61 (c, J = 7,56 Hz, 2H) 3,06-3,15 (m, 1H) 3,53 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,68 - 3,98 (m, 8H) 4,47 - 4,54 (m, 3H) 4,61 (d, J = 10,41 Hz, 1H) 4,87 - 4,94 (m, 3H) 6,61 - 6,67 (m, 2H) 7,01 - 7,39 (m, 26H). IEN m/z = 757 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 44		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,91 - 3,03 (m, 1H) 3,19 - 3,40 (m, 2H) 3,56 - 3,87 (m, 6H) 3,92 - 4,02 (m, 4H) 4,11 - 4,20 (m, 1H) 4,25 - 4,43 (m, 3H) 4,63 - 4,68 (m, 2H) 4,80 - 4,95 (m, 2H) 5,09 - 5,48 (m, 7H) 5,81 - 6,04 (m, 3H) 7,00 - 7,39 (m, 8H). IEN m/z = 554 (M+NH ₄). aceite de color amarillo pálido.
Compuesto 45		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 (s, 9H) 3,06 - 3,21 (m, 1H) 3,51 - 3,64 (m, 1H) 3,66 - 3,77 (m, 1H) 3,78 - 4,06 (m, 5H) 4,48 - 4,67 (m, 4H) 4,84 - 4,95 (m, 3H) 6,75 (dd, J = 7,54, 1,79 Hz, 2H) 7,08 - 7,20 (m, 5H) 7,24 - 7,46 (m, 15H) 7,77 (d, J = 2,02 Hz, 1H). IEN m/z = 759 (M+Na).
Compuesto 46		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (t, J = 7,54 Hz, 3H) 2,65 (c, 2H) 3,58 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,69 - 3,85 (m, 3H) 3,89 - 4,16 (m, 3H) 4,41 - 4,62 (m, 5H) 4,78 - 4,85 (m, 3H) 6,65 (d, J = 7,62 Hz, 2H) 7,01 - 7,12 (m, 3H) 7,16 - 7,22 (m, 2H) 7,26 - 7,35 (m, 15H) 7,40 - 7,71 (m, 6H). IEN m/z = 743 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 47		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,66-1,81 (m, 2H) 1,88 - 2,02 (m, 2H) 3,05 -3,15 (m, 1H) 3,47 - 3,59 (m, 3H) 3,64 - 4,00 (m, 10H) 4,33 - 4,42 (m, 1H) 4,46 (d, J = 9,95 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,41 Hz, 1H) 4,84 - 4,93 (m, 3H) 6,60 - 6,67 (m, 2H) 6,72 -6,79 (m, 2H) 6,99 - 7,19 (m, 8H) 7,20 - 7,35 (m, 16H). IEN m/z = 824 (M+NH ₄). polvo incoloro.
Compuesto 48		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 -1,66 (m, 2H) 1,68 1,92 (m, 6H) 3,06 -3,14 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,67 -3,74 (m, 1H) 3,75 - 3,98 (m, 7H) 4,42 - 4,70 (m, 5H) 4,83 - 4,93 (m, 3H) 6,61 - 6,75 (m, 4H) 6,98 - 7,19 (m, 8H) 7,19 - 7,34 (m, 16H). IEN m/z = 808 (M+NH ₄). polvo incoloro.

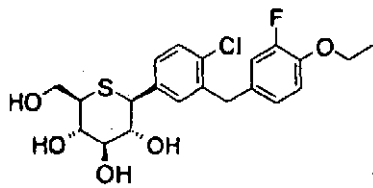
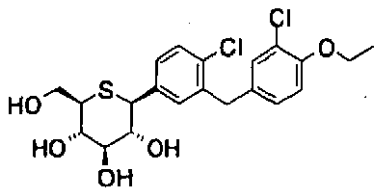
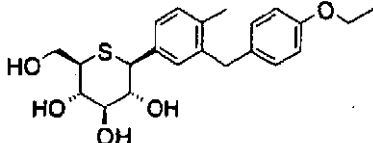
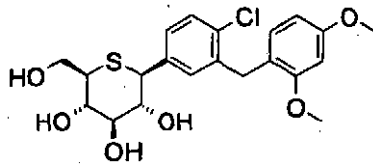
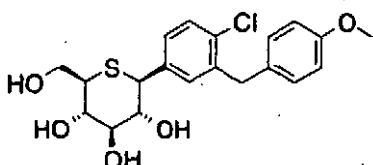
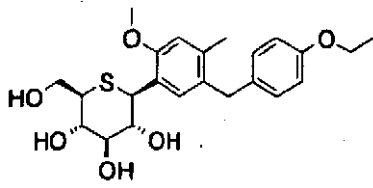
Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 49		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,00 - 3,13 (m, 3H) 3,30 - 3,44 (m, 4H) 3,67 - 3,89 (m, 5H) 3,94 - 4,05 (m, 3H) 4,15 - 4,24 (m, 1H) 4,33 (d, J = 5,75 Hz, 2H) 4,37 - 4,46 (m, 1H) 4,77 - 4,87 (m, 2H) 5,10 - 5,45 (m, 7H) 5,81 - 6,06 (m, 3H) 7,19 - 7,39 (m, 7H) 7,53 (dd, J = 8,63, 1,63 Hz, 1H) 7,70 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,82 (d, J = 8,39 Hz, 1H) 8,08 (s, 1H). IEN m/z = 593 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 50		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,98 - 3,18 (m, 5H) 3,40 4,02 (m, 12H) 4,36 - 4,66 (m, 5H) 4,81 - 4,97 (m, 3H) 6,58 - 7,50 (m, 28H). FAB m/z=791(M). aceite incoloro.
Compuesto 51		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,88 (s, 6H) 3,05 - 3,16 (m, 1H) 3,41 - 4,01 (m, 8H) 4,39-4,64 (m,5H) 4,84-4,90 (m,3H) 6,52 - 7,37 (m, 28H). IEN m/z= 772 (M+Na). aceite incoloro.
Compuesto 52		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,05 - 3,15 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,66 - 3,75 (m, 1H) 3,75 - 3,98 (m, 10H) 4,41 - 4,64 (m, 6H) 4,83 - 4,95 (m, 3H) 6,60 - 6,79 (m, 4H) 6,98 - 7,19 (m, 8H) 7,22 - 7,36 (m, 16H). IEN m/z = 817 (M+Na). aceite incoloro.
Compuesto 53		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,96 (s, 3H) 3,05 (s, 3H) 3,06 - 3,14 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,68 - 3,74 (m, 1H) 3,76 - 3,96 (m, 7H) 4,44 - 4,54 (m, 3H) 4,56 - 4,63 (m, 3H) 4,85 - 4,93 (m, 3H) 6,65 (dd, J = 7,93, 1,55 Hz, 2H) 6,76 - 6,83 (m, 2H) 7,01 - 7,18(m, 8H) 7,22 - 7,35 (m, 16H). IEN m/z = 825 (M+NH4). sólido incoloro.
Compuesto 54		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,35 (s, 6H) 2,68 - 2,81 (m, 2H) 3,04 - 3,16 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,70 Hz, 1H) 3,66 - 3,76 (m, 1H) 3,76-4,10 (m, 9H) 4,47 (d, J = 10,10 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,84 - 4,94 (m, 3H) 6,65 (dd, J = 7,85, 1,32 Hz, 2H) 6,72 - 6,81 (m, 2H) 7,00 - 7,18 (m, 8H) 7,20 - 7,36 (m, 16H). IEN m/z = 794 (M+H). sólido incoloro.
Compuesto 55		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,06 - 3,14 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,67 - 3,74 (m, 1H) 3,77 - 4,04 (m, 11H) 4,47 (d, J = 9,95 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,86 - 4,93 (m, 3H) 6,62 - 6,68 (m, 2H) 6,73 - 6,79 (m, 2H) 7,02 - 7,18 (m, 8H) 7,21 - 7,35 (m, 16H). IEN m/z = 784 (M+NH4). sólido incoloro.

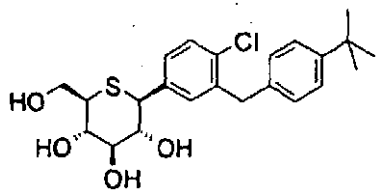
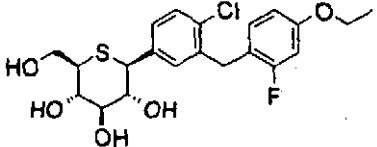
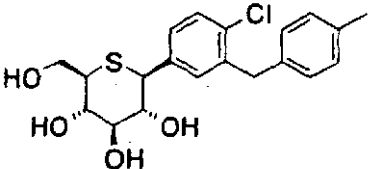
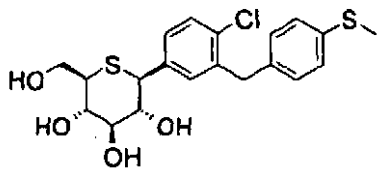
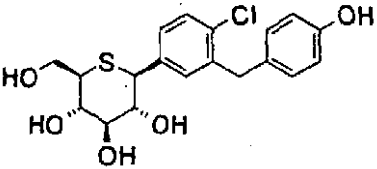
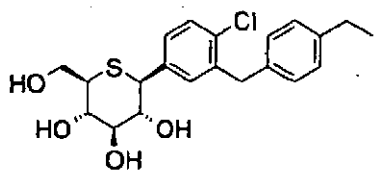
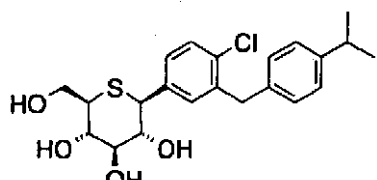
Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 56,		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,03 - 3,12 (m, 1H) 3,50 (t, J = 9,17 Hz, 1H) 3,70 (dd, J = 9,86, 2,98 Hz, 1H) 3,76 - 3,84 (m, 2H) 3,86 (s, 3H) 3,87 - 3,92 (m, 2H) 3,94 (d, J = 10,09 Hz, 1H) 4,13 - 4,18 (m, 1H) 4,22 - 4,27 (m, 1H) 4,46 (d, J = 10,09 Hz, 1H) 4,51 (s, 2H) 4,59 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 4,85 (s, 2H) 4,89 (d, J = 11,00 Hz, 1H) 6,69 (d, J = 6,88 Hz, 2H) 6,87 (d, J = 9,17 Hz, 1H) 6,94 (s, 1H) 7,01 (t, J = 7,57 Hz, 2H) 7,09 (t, J = 7,34 Hz, 1H) 7,12 - 7,16 (m, J = 9,17 Hz, 2H) 7,20 (t, J = 7,57 Hz, 1H) 7,23 - 7,35 (m, 16H) 7,54 (d, J = 7,79 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 8,71 Hz, 1H). IEN m/z = 815 (M+Na). p.f. 133,0-135,0 °C. polvo incoloro.
Compuesto 57		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,02 - 3,14 (m, 1H) 3,51 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,70 (dd, J = 9,63, 2,75 Hz, 1H) 3,76 - 3,92 (m, 4H) 3,96 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 4,24 - 4,30 (m, 1H) 4,32 - 4,39 (m, 1H) 4,48 - 4,54 (m, 3H) 4,58 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 4,81 - 4,91 (m, 3H) 6,70 (d, J = 7,34 Hz, 2H) 6,95 (s, 1H) 7,07 (t, J = 7,57 Hz, 2H) 7,11 - 7,42 (m, 21H) 7,56 (d, J = 7,79 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 7,79 Hz, 1H). IEN m/z = 819(M+Na). p.f. 140,0-143,0 °C. polvo incoloro.
Compuesto 58		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,08 - 3,14 (m, 1H) 3,53 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,71 (dd, J = 9,63, 2,75 Hz, 1H) 3,77 - 3,88 (m, 2H) 3,88 - 3,97 (m, 3H) 4,16 - 4,25 (m, 2H) 4,48 (d, J = 9,63 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,59 (d, J = 11,00 Hz, 1H) 4,85 - 4,91 (m, 3H) 6,67 (d, J = 6,88 Hz, 2H) 6,97 (s, 1H) 7,03 - 7,09 (m, J = 6,65, 6,65 Hz, 2H) 7,10 - 7,16 (m, 3H) 7,19 - 7,42 (m, 19H) 7,57 (d, J = 7,79 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 8,25 Hz, 1H). IEN m/z = 785(M+Na). sólido de color amarillo pálido.
Compuesto 59		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,09 - 3,15 (m, 1H) 3,53 - 3,58 (m, 1H) 3,66 - 3,74 (m, 1H) 3,81 (s, 4H) 3,91 (t, J = 9,63 Hz, 2H) 3,98 - 4,04 (m, 1H) 4,09 - 4,19 (m, 2H) 4,48 - 4,54 (m, 3H) 4,58 - 4,67 (m, 2H) 4,83 - 4,92 (m, 3H) 6,69 (d, J = 6,88 Hz, 2H) 6,84 - 6,94 (m, 2H) 7,07 - 7,35 (m, 21H) 7,45 - 7,66 (m, 3H). IEN m/z = 815(M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 60		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,06 - 3,18 (m, 1H) 3,54 (t, J = 9,17 Hz, 1H) 3,63 - 4,31 (m, 13H) 4,44 - 4,64 (m, 5H) 4,82 - 4,95 (m, 3H) 6,47 (s, 1H) 6,72 (d, J = 9,33 Hz, 2H) 6,88 (s, 1H) 7,00 - 7,52 (m, 22H) 7,58 - 7,67 (m, 1H). IEN m/z = 845 (M+Na). amorfo incoloro.
Compuesto 61		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,03 - 3,15 (m, 1H) 3,46 - 3,56 (m, 1H) 3,66 - 4,02 (m, 6H) 4,11 - 4,29 (m, 2H) 4,48 - 4,63 (m, 4H) 4,83 - 4,93 (m, 3H) 6,28 (s, 1H) 6,71 (dd, J = 8,16, 1,32 Hz, 2H) 7,04 - 7,19 (m, 6H) 7,22 - 7,43 (m, 19H). IEN m/z = 798 (M+NH4). polvo de color rosa.

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 62		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,07 - 3,15 (m, 1H) 3,53 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,68 - 3,75 (m, 1H) 3,78 - 4,00 (m, 5H) 4,07 - 4,17 (m, 2H) 4,46 - 4,54 (m, 3H) 4,60 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,86 - 4,93 (m, 3H) 6,65 - 6,71 (m, J = 7,54, 1,94 Hz, 2H) 6,75 (d, J = 3,89 Hz, 1H) 7,06 - 7,17 (m, 7H) 7,24 - 7,40 (m, 17H) 7,47 - 7,53 (m, 1H) 7,58 - 7,65 (m, 1H) 8,48 - 8,52 (m, 1H). IEN m/z = 790 (M+H). polvo incoloro.
Compuesto 63		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,62 (c, J = 7,62 Hz, 2H) 2,91 - 3,03 (m, 1H) 3,20 (t, J = 9,01 Hz, 1H) 3,43 - 3,79 (m, 5H) 3,90 - 4,07 (m, 6H) 4,09 - 4,18 (m, 1H) 4,24 - 4,41 (m, 3H) 4,92 - 5,02 (m, 2H) 5,09 - 5,32 (m, 6H) 5,50 - 5,66 (m, 1H) 5,79 - 6,05 (m, 3H) 6,61 (d, J = 3,57 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 3,42 Hz, 1H) 7,07 - 7,16 (m, 4H). IEN m/z = 611 (M+Na). aceite de color amarillo.
Compuesto 64		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,53 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,66 - 3,76 (m, 1H) 3,67 - 3,74 (m, 1H) 3,77 - 4,00 (m, 5H) 4,18 (s, 2H) 4,45 - 4,54 (m, 3H) 4,60 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,86 - 4,94 (m, 3H) 6,67 (dd, J = 8,00, 1,32 Hz, 2H) 6,90 (s, 1H) 7,03 - 7,41 (m, 24H). IEN m/z = 791 (M+Na).
Compuesto 65		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,04 - 3,16 (m, 1H) 3,32 (s, 3H) 3,53 (t, J = 8,70 Hz, 1H) 3,67 - 3,75 (m, 1H) 3,75 - 4,00 (m, 7H) 4,46 - 4,56 (m, 3H) 4,60 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,84 - 4,96 (m, 3H) 5,89 (dd, J = 3,73, 1,55 Hz, 1H) 6,04 (t, J = 3,03 Hz, 1H) 6,49 - 6,54 (m, 1H) 6,70 (dd, J = 7,62, 1,71 Hz, 2H) 7,05 - 7,18 (m, 7H) 7,22 - 7,36 (m, 14H) 7,39 - 7,46 (m, 1H). IEN m/z = 710 (M+H), 732 (M+Na).
Compuesto 66		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,06 - 3,17 (m, 1H) 3,54 (t, J = 8,78 Hz, 1H) 3,68 - 3,75 (m, 1H) 3,77 - 4,01 (m, 5H) 4,43 (s, 2H) 4,46 - 4,56 (m, 3H) 4,60 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,85 - 4,94 (m, 3H) 6,67 (dd, J = 7,93, 1,40 Hz, 2H) 7,00 - 7,19 (m, 6H) 7,21 - 7,51 (m, 18H) 7,71 (d, J = 7,31 Hz, 1H) 7,97 (d, J = 8,08 Hz, 1H). IEN m/z = 764 (M+H), 786 (M+Na).
Compuesto 67		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,93 - 3,06 (m, 1H) 3,25 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,30 - 3,44 (m, 1H) 3,49 - 4,05 (m, 12H) 4,15 (dd, J = 12,05, 5,98 Hz, 1H) 4,24 - 4,42 (m, 3H) 4,80 - 4,92 (m, 2H) 5,08 - 5,42 (m, 7H) 5,78 - 6,03 (m, 3H) 6,81 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 7,03 (d, J = 8,70 Hz, 2H) 7,48 (s, 1H) 8,42 (dd, J = 16,16, 2,18 Hz, 2H). IEN m/z = 552 (M+H).
Compuesto 68		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,31 (s, 3H) 2,99 - 3,10 (m, 1H) 3,27 - 3,40 (m, 2H) 3,66 - 3,87 (m, 5H) 4,00 (d, J = 5,75 Hz, 2H) 4,15 - 4,26 (m, 4H) 4,31 (d, J = 6,84 Hz, 2H) 4,40 (dd, J = 12,05, 5,83 Hz, 1H) 4,63 - 4,82 (m, 2H) 5,09 - 5,37 (m, 7H) 5,80 - 6,07 (m, 3H) 7,04 - 7,17 (m, 5H) 7,32 (t, 1H) 7,41 (s, 1H) 7,89 (d, J = 7,93 Hz, 1H). IEN m/z = 599 (M+Na). polvo de color amarillo.

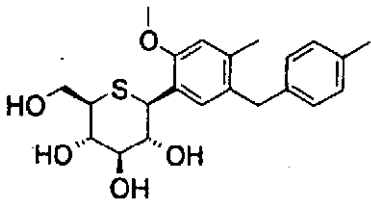
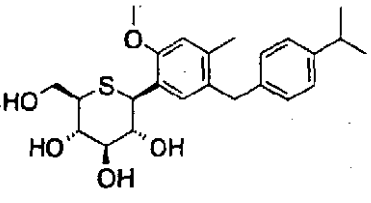
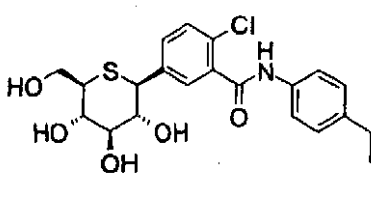
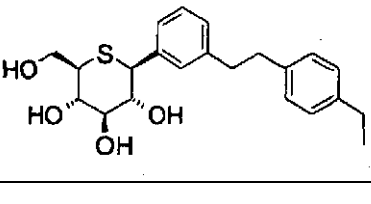
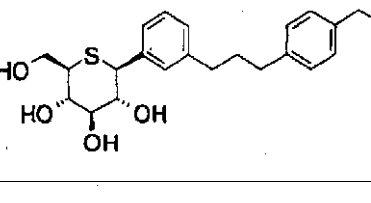
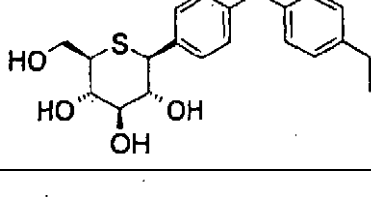
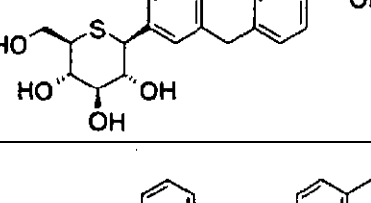
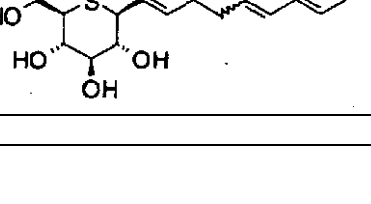
Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 69		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,28 (s, 3H) 3,07 - 3,16 (m, 1H) 3,53 (t, J = 8,78 Hz, 1H) 3,68 - 3,97 (m, 6H) 4,49 - 4,63 (m, 5H) 4,86 - 4,91 (m, 2H) 4,99 (d, J = 3,11 Hz, 2H) 6,68 (dd, J = 7,85,1,63 Hz, 2H) 6,76 (d, J = 1,24 Hz, 1H) 6,92 - 7,00 (m, 2H) 7,08 - 7,19 (m, 6H) 7,23 - 7,44 (m, 15H). IEN m/z = 711 (M+H).
Compuesto 70		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,05 - 3,14 (m, 1H) 3,46 - 3,56 (m, 1H) 3,66 - 3,74 (m, 1H) 3,76 - 3,92 (m, 5H) 3,95 (s, 3H) 4,46 (d, J = 10,10 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,59 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,84 - 4,93 (m, 3H) 5,25 (d, J = 2,49 Hz, 2H) 6,46 - 7,39 (m, 29H). IEN m/z = 793(M+NH ₄).
Compuesto 71		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,05 - 3,17 (m, 1H) 3,47 - 3,60 (m, 1H) 3,66 - 3,99 (m, 6H) 4,15 (s, 1H) 4,43 - 4,70 (m, 5H) 4,84 - 4,95 (m, 3H) 6,60 - 6,73 (m, 2H) 6,97 - 7,20 (m, 6H) 7,19 - 7,49 (m, 17H) 7,78 - 7,87 (m, 1H) 8,36 - 8,43 (m, 1H) 8,65 - 8,73 (m, 1H). IEN m/z = 708 (M+H), 730 (M+Na). polvo de color amarillo pálido.
Compuesto 72		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,05 - 3,15 (m, 1H) 3,52 (t, J = 8,94 Hz, 1H) 3,66 - 3,75 (m, 1H) 3,75 - 4,01 (m, 5H) 4,28 (s, 2H) 4,46 (d, J = 9,79 Hz, 1H) 4,52 (s, 2H) 4,60 (d, J = 10,72 Hz, 1H) 4,85 - 4,95 (m, 3H) 6,55 - 6,62 (m, 2H) 6,98 - 7,37 (m, 22H) 7,49 (s, 1H) 8,57 (d, J = 4,97 Hz, 2H). IEN m/z = 731 (M+Na), 709 (M+H).
Compuesto 73		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,05 - 3,16 (m, 1H) 3,48 - 3,58 (m, 1H) 3,66 - 3,75 (m, 1H) 3,77 - 3,99 (m, 5H) 4,15 (s, 2H) 4,45 - 4,55 (m, 3H) 4,60 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 4,84 - 4,95 (m, 3H) 6,62 (d, J = 6,84 Hz, 2H) 7,02 - 7,19 (m, 6H) 7,20 - 7,42 (m, 16H) 8,36 (d, J = 2,64 Hz, 1H) 8,40 - 8,47 (m, 1H) 8,67 (s, 1H). IEN m/z = 731 (M+Na).
Compuesto 74		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H) 2,95 - 3,03 (m, 1H) 3,20 - 3,28 (m, 1H) 3,60 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H) 3,70 - 3,78 (m, 3H) 3,88 - 3,98 (m, 3H) 7,09 (s a, 5H) 7,17 - 7,23 (m, 3H). IEN m/z = 397 (M+Na), 373 (M-H).
Compuesto 75		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,92 - 3,03 (m, 1H) 3,19 - 3,28 (m, 1H) 3,59 (dd, J = 10,2, 9,1 Hz, 1H) 3,69 - 3,78 (m, 3H) 3,88 (s, 2H) 3,90 - 4,04 (m, 3H) 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,04 - 7,11 (m, 3H) 7,14 - 7,25 (m, 3H). IEN m/z = 413 (M+Na), 389 (M-H).
Compuesto 76		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,94 - 3,03 (m, 1H) 3,22 (t, J = 8,2 Hz, 1H) 3,57 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H) 3,65 - 3,78 (m, 3H) 3,89 - 4,05 (m, 5H) 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,16 - 7,23 (m, 2H) 7,32 (d, 1H). IEN m/z = 447, 449 (M+Na). p.f. 79,0-83,0 °C.

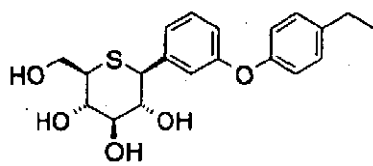
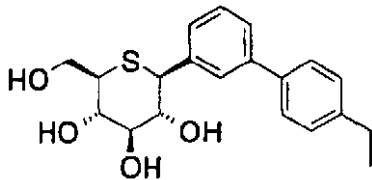
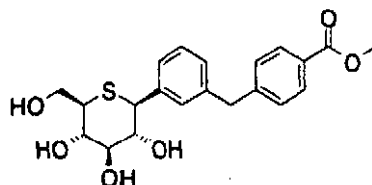
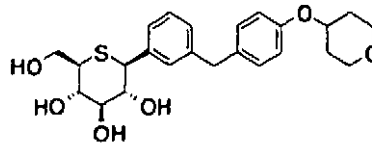
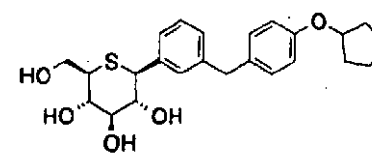
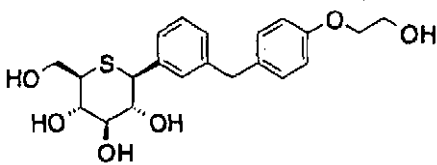
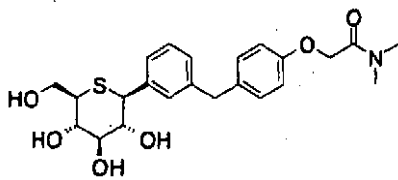
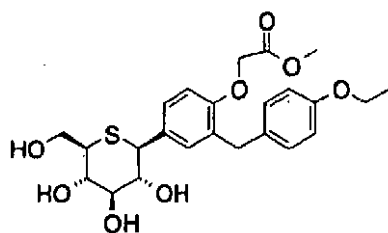
Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 77		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,91 - 3,01 (m, 1H) 3,18 - 3,25 (m, 1H) 3,57 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H) 3,68 - 3,76 (m, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,84 (s, 2H) 3,89 - 4,02 (m, 3H) 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,03 - 7,11 (m, 3H) 7,17 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H). IEN m/z = 443 (M+Na), 419 (M-H), p.f. 89,0- 95,0 °C.
Compuesto 78		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 2,90 - 2,98 (m, 1H) 3,22 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,51 - 3,61 (m, 1H) 3,65 - 3,74 (dd, J = 11,5, 6,4 Hz, 1H) 3,76 - 3,84 (m, 6H) 3,91 (dd, J = 11:5, 3,7 Hz, 1H) 3,96 (c, J = 7,1 Hz, 2H) 4,31 (s a, 1H) 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,00 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H) 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,16 (s a, 1H). IEN m/z = 443 (M+Na). p.f. 130,0-130,5 °C.
Compuesto 79		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,94 - 3,05 (m, 1H) 3,22 - 3,29 (m, 1H) 3,60 (m, 1H) 3,69 - 3,88 (m, 4H) 3,90 - 4,04 (m, 3H) 4,33 (d, J = 10,6 Hz, 1H) 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 6,76 - 6,90 (m, 3H) 7,03 - 7,15 (m, 3H). IEN m/z = 429 (M+Na), 405 (M-H), p.f. 145,0-150,0 °C.
Compuesto 80		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,88 - 2,99 (m, 1H) 3,22 (t, J = 8,8 Hz, 1H) 3,51 - 3,59 (m, 1H) 3,66 - 3,79 (m, 4H) 3,81 (s, 3H) 3,84 (s, 3H) 3,88 - 4,01 (m, 3H) 4,21 - 4,32 (m, 1H) 6,57 (s, 1H) 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,03 (s, 1H) 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H). IEN m/z = 449 (M+Na). p.f. 158,0-160,0 °C.
Compuesto 81		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,91 - 3,03 (m, 1H) 3,19-3,25 (m, 1H) 3,58 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H) 3,68 - 3,79 (m, 3H) 3,86 - 4,04 (m, 5H) 6,77-6,82 (m, 2H) 6,95 - 7,04 (m, 1H) 7,07-7,12 (m, 2H) 7,15 - 7,24 (m, 2H). IEN m/z = 431 (M+Na). p.f. 60,0-65,0 °C.
Compuesto 82		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H) 2,89 - 2,98 (m, 1H) 3,16 - 3,24 (m, 1H) 3,56 (dd, J = 10,2, 9,0 Hz, 1H) 3,60 - 3,76 (m, 3H) 3,83 (s a, 2H) 3,88 - 3,95 (m, 1H) 3,98 (c, J = 6,9 Hz, 2H) 6,69 - 6,80 (m, 3H) 6,96 - 7,04 (m, 2H) 7,06 - 7,15 (m, 2H). IEN m/z = 424 (M+NH ₄), 405 (M-H).
Compuesto 83		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 2,94 - 3,04 (m, 1H) 3,23 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,58 (dd, J = 10,3, 8,9 Hz, 1H) 3,67 - 3,79 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H) 3,96 - 4,04 (m, 2H) 4,07 (c, J = 7,1 Hz, 2H) 6,79 (dd, J = 11,2, 7,1 Hz, 1H) 6,87 (dd, J = 11,2, 7,1 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 7,24 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H). IEN m/z = 483 (M+Na), 459 (M-H). p.f. 72,0-76,0 °C.

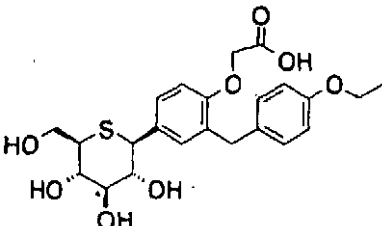
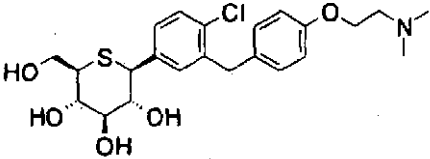
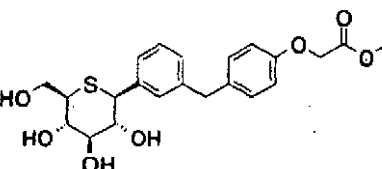
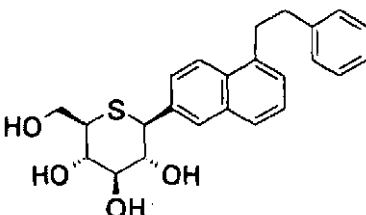
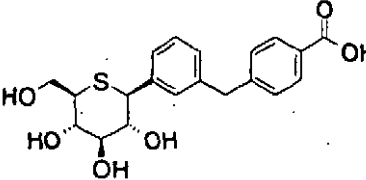
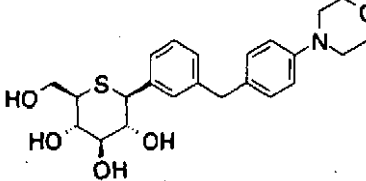
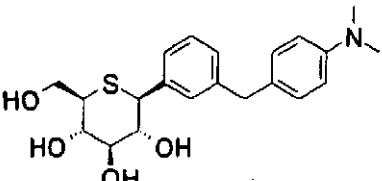
Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 84		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 2,94 - 3,03 (m, 1H) 3,23 (t, J = 8,7 Hz, 1H) 3,55 - 3,61 (m, 1H) 3,67 - 3,79 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H) 3,98 - 4,02 (m, 2H) 4,06 (c, J = 7,1 Hz, 2H) 6,85 - 6,92 (m, 2H) 6,96 (t, J = 8,7 Hz, 1H) 7,19 - 7,27 (m, 2H) 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H). IEN m/z = 465 (M+Na), 467 (M+2+Na), 441 (M-H), 443 (M+2-H). p.f. 73,0-81,0 °C.
Compuesto 85		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H) 2,96 - 3,03 (m, 1H) 3,23 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,58 (dd, J = 10,3, 8,9 Hz, 1H) 3,68 - 3,80 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H) 3,96 - 4,04 (m, 2H) 4,06 (c, J = 6,9 Hz, 2H) 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,05 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 7,20 - 7,27 (m, 2H) 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H). IEN m/z = 481 (M+Na), 483 (M+2+Na), 485 (M+4+Na), 457 (M-H) 459 (M+2-H), 461 (M+4-H). p.f. 79,0-82,0 °C. Anal. Calc. Para C ₂₁ H ₂₄ C ₁₀ S·O ₅ H ₂ O: C, 53,84; H, 5,39. Encontrado: C, 53,64; H, 5,39.
Compuesto 86		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,93 - 3,03 (m, 1H) 3,19 - 3,28 (m, 1H) 3,59 (dd, J = 10,2, 9,0 Hz, 1H) 3,68 - 3,79 (m, 3H) 3,89 (s a, 2H) 3,93 (dd, J = 7,9, 3,7 Hz, 1H) 3,97 (c, 2H) 6,74 - 6,82 (m, 2H) 6,96 - 7,04 (m, 2H) 7,05 - 7,15 (m, 3H). IEN m/z = 422 (M+NH ₄), 403 (M-H).
Compuesto 87		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,94 - 3,00 (m, 1H) 3,17 - 3,24 (m, 1H) 3,55 (dd, J = 10,3, 8,9 Hz, 1H) 3,61 - 3,75 (m, 4H) 3,77 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 3,88 - 3,98 (m, 2H) 6,42 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 6,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 7,16 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H). IEN m/z = 463 (M+Na), 465 (M+2+Na), 439 (M-H).
Compuesto 88		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,96 - 3,01 (m, 1H) 3,21 - 3,25 (m, 1H) 3,57 (dd, J = 10,3, 8,9 Hz, 1H) 3,66 - 3,74 (m, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,93 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H) 3,98 - 4,05 (m, 2H) 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,18 - 7,22 (m, 2H) 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H). IEN m/z = 428 (M+NH ₄), 430 (M+2+NH ₄), 409 (M-H), 411 (M+2-H). p.f. 71,0-74,0°C. Anal. Calc. para C ₂₀ H ₂₃ C ₁₀ S: C, 58,46; H, 5,46. Encontrado: C, 58,36; H, 5,55.
Compuesto 89		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,92 - 3,01 (m, 1H) 3,24 (t, J = 8,71 Hz, 1H) 3,54 - 3,60 (m, 1H) 3,72 (dd, J = 11,5, 6,4 Hz, 1H) 3,81 (s, 3H) 3,83 (s, 2H) 3,94 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H) 3,97 (c, J = 6,9 Hz, 2H) 4,33 (s, 1H) 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 6,76 (s, 1H) 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,10 (s, 1H). IEN m/z = 452 (M+NH ₄), 493 (M+CH ₃ CO ₂). p.f. 155,0-157,0 °C. Anal. Calc. para C ₂₃ H ₃₀ O ₆ S·O, 5H ₂ O: C, 62,28; H, 7,06, Encontrado: C, 62,39; H, 7,10,

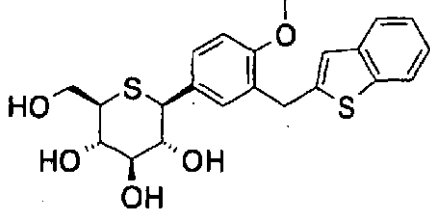
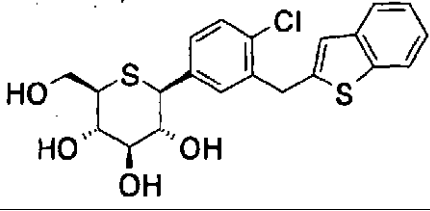
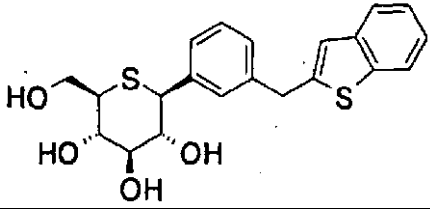
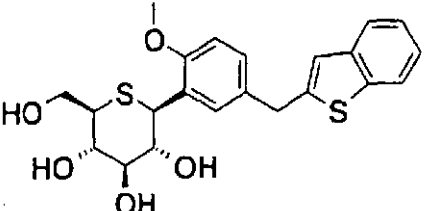
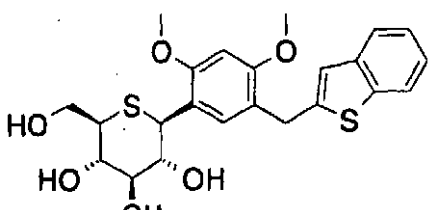
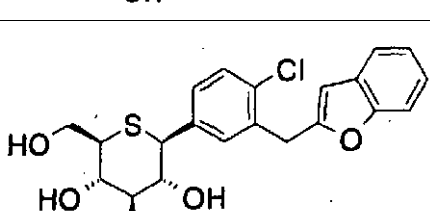
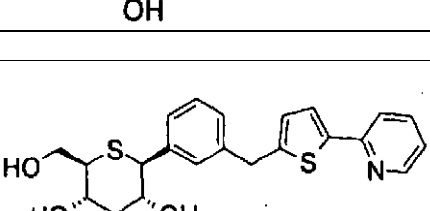
Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 90		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,29 (s, 9H) 2,90 - 3,05 (m, 1H) 3,23 (t, J = 8,7 Hz, 1H) 3,58 (dd, J = 10,1, 8,7 Hz, 1H) 3,64-3,80 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H) 4,04 (s, 2H) 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H) 7,16 - 7,37 (m, 5H). IEN m/z = 454 (M+NH ₄ ⁺), 456 (M+2+NH ₄ ⁺), 435 (M-H), 437 (M+2-H). p.f. 94,0-100,0 °C. Anal. Calc. para C ₂₃ H ₂₉ ClO ₄ S: C, 63,22; H, 6,69, Encontrado: C, 62,82; H, 6,64,
Compuesto 91		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,93-3,05 (m, 1H) 3,18 - 3,27 (m, 1H) 3,58 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H) 3,67 - 3,78 (m, 3H) 3,89 - 4,04 (m, 5H) 6,58 - 6,69 (m, 2H) 6,97 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 7,11 - 7,24 (m, 2H) 7,33 (d, 1H). IEN m/z = 465 (M+Na), 441 (M-H).
Compuesto 92		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,28 (s, 3H) 2,94 - 3,02 (m, 1H) 3,18 - 3,26 (m, 1H) 3,57 (dd, J = 10,2, 8,9 Hz, 1H) 3,65 - 3,77 (m, 3H) 3,93 (dd, J = 11,4, 3,7 Hz, 1H) 4,02 (s, 2H) 7,02 - 7,10 (m, 4H) 7,16 - 7,24 (m, 2H) 7,29 - 7,35 (m, 1H). IEN m/z = 412, 414 (M+Na), 393 (M-H).
Compuesto 93		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,43 (s, 3H) 2,95 - 3,03 (m, 1H) 3,23 (t, J = 8,7 Hz, 1H) 3,58 (dd, J = 10,3, 8,9 Hz, 1H) 3,68 - 3,77 (m, 3H) 3,93 (dd, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H) 4,00 - 4,09 (m, 2H) 7,09 - 7,13 (m, 2H) 7,15 - 7,19 (m, 2H) 7,21 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H). IEN m/z = 449 (M+Na), 451 (M+2+Na), 425 (M-H) 427 (M+2-H).
Compuesto 94		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,93 - 3,05 (m, 1H) 3,18 - 3,28 (m, 1H) 3,54 - 3,64 (m, 1H) 3,66 - 3,78 (m, 3H) 3,89 - 3,99 (m, 3H) 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,15 - 7,22 (m, 2H) 7,31 (d, 1H). IEN m/z = 419 (M+Na), 395 (M-H).
Compuesto 95		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,59 (c, J = 7,62 Hz, 2H) 2,94- 3,03 (m, 1H) 3,18-3,27 (m, 1H) 3,57 (dd, J = 10,26, 9,01 Hz, 1H) 3,66 - 3,78 (m, 3H) 3,93 (dd, J = 11,50, 3,57 Hz, 1H) 4,03 (s, 2H) 7,06 - 7,11 (m, 4H) 7,17 - 7,25 (m, 2H) 7,33 (d, J = 8,08 Hz, 1H). IEN m/z = 431, 433 (M+Na), 407 (M-H).
Compuesto 96		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 2,76 - 2,92 (m, 1H) 2,94 - 3,03 (m, 1H) 3,19 - 3,27 (m, 1H) 3,58 (dd, J = 10,1, 9,2 Hz, 1H) 3,66 - 3,79 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H) 4,03 (s, 2H) 7,06 - 7,15 (m, 4H) 7,17 - 7,26 (m, 2H) 7,33 (d, 1H). IEN m/z = 445, 447 (M+Na), 421 (M-H).

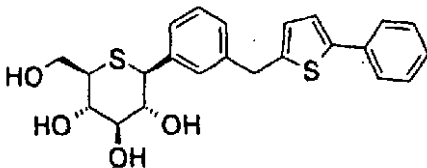
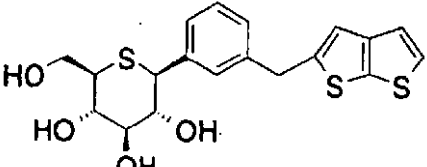
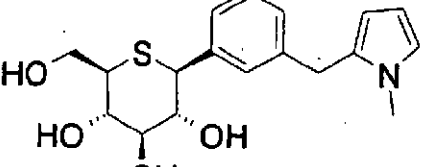
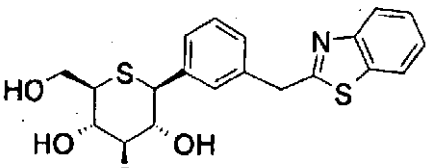
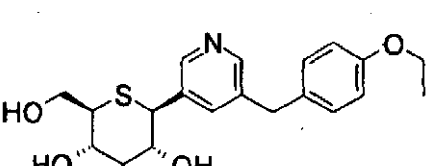
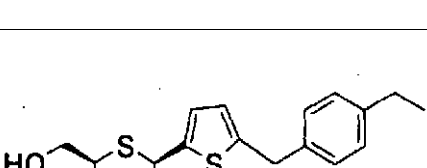
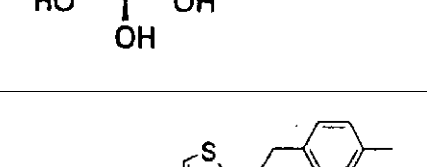
Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 97		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,90 - 3,01 (m, 1H) 3,14-3,24 (m, 1H) 3,54 (dd, J = 10,3, 9,2 Hz, 1H) 3,60 - 3,76 (m, 3H) 3,86 - 4,06 (m, 5H) 6,66 (dd, J = 8,6,2,7 Hz, 1H) 6,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H) 6,85 - 6,95 (m, 2H) 7,19 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H). IEN m/z = 461 (M+Na), 437 (M-H). Anal. Calc. para C ₂₂ H ₂₇ O ₅ C ₁ S 0,6 H ₂ O: C, 58,59; H, 6,33; Encontrado: C, 58,28; H, 6,10.
Compuesto 98		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL- d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H) 2,08 (s, 3H) 2,92 - 3,04 (m, 1H) 3,22 - 3,27 (m, 1H) 3,59 (dd, J = 10,3, 8,9 Hz, 1H) 3,69 - 3,88 (m, 4H) 3,89 - 4,03 (m, 3H) 4,29 (d, J = 10,57 Hz, 1H) 6,60 (s, 1H) 6,73 - 6,80 (m, 2H) 6,95 - 7,02 (m, 2H) 7,04 (s, 1H). IEN m/z = 443 (M+Na), 419 (M-H). p.f. 183,0-187,0 °C. Anal. Calc. para C ₂₂ H ₂₈ O ₆ S·0,5 H ₂ O: C, 61,00; H, 6,86; Encontrado: C, 60,81; H, 6,89.
Compuesto 99		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL- d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H) 2,92 - 3,00 (m, 1H) 3,22 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,53 - 3,59 (m, 1H) 3,72 (dd, J = 11,7, 6,7 Hz, 1H) 3,82 (s, 3H) 3,88 - 3,95 (m, 3H) 3,99 (c, J = 6,9 Hz, 2H) 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,98 (s, 1H) 7,06 (d, J = 8,71 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H). IEN m/z = 477 (M+Na), 479 (M+2+Na), 453 (M-H), 455 (M+2-H). p.f. 177,0-179,0 °C. Anal. Calc. para C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S·0,7 H ₂ O: C, 56,95; H, 6,10; Encontrado: C, 56,89; H, 5,98.
Compuesto 100		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL- d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H) 2,89-2,98 (m, 1H) 3,19 - 3,26 (m, 1H) 3,52 - 3,58 (m, 1H) 3,68 - 3,79 (m, 4H) 3,92 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H) 3,97 (c, J = 7,1 Hz, 2H) 4,21 (d, J = 10,1 Hz, 1H) 6,32 (s, 1H) 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,91 (s, 1H) 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H). IEN m/z = 445 (M+Na), 421 (M-H). p.f. 186,0-190,0 °C.
Compuesto 101		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H) 2,91 - 3,02 (m, 1H) 3,19-3,28 (m, 1H) 3,58 (dd, J = 10,3, 9,2 Hz, 1H) 3,67 - 3,89 (m, 7H) 3,94 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H) 4,25 - 4,39 (m, 1H) 6,76 (s, 1H) 6,96 - 7,09 (m, 4H) 7,12 (s, 1H). IEN m/z = 441 (M+Na), 417 (M-H).
Compuesto 102		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 2,62 (c, J = 7,6 Hz, 2H) 2,93 - 3,07 (m, 1H) 3,27 (t, J = 8,8 Hz, 1H) 3,60 (t, 1H) 3,70 - 4,09 (m, 8H) 4,25 - 4,39 (m, 1H) 6,99 - 7,18 (m, 5H) 7,27 (s, 1H). IEN m/z = 461 (M+Na). Anal. Calc. para C ₂₂ H ₂₇ ClO ₅ S H ₂ O: C, 56,70; H, 6,50; Encontrado: C, 56,40; H, 6,45.
Compuesto 103		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,21 (d, J = 7,3 Hz, 6H) 2,79 - 2,88 (m, 1H) 2,94 - 3,01 (m, 1H) 3,23 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,53 - 3,61 (m, 1H) 3,69 - 3,76 (m, 2H) 3,82 (s, 3H) 3,91 - 4,02 (m, 3H) 4,24 - 4,36 (m, 1H) 6,99 (s, 1H) 7,05 - 7,14 (m, 4H) 7,24 (s, 1H). IEN m/z = 475 (M+Na).

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 104		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,16 (s, 3H) 2,27 (s, 3H) 2,94 - 2,99 (m, 1H) 3,24 (m, 1H) 3,55 - 3,60 (m, 1H) 3,72 (dd, J = 11,5, 6,4 Hz, 1H) 3,77 - 3,90 (m, 6H) 3,94 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H) 6,76 (s, 1H) 6,97 (m, 2H) 7,00 - 7,04 (m, 2H) 7,11 (s, 1H). IEN m/z = 427(M+Na), 403 (M-H).
Compuesto 105		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 (s, 3H) 1,21 (s, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,80 - 2,86 (m, 1H) 2,94 - 2,99 (m, 1H) 3,25 (m, 1H) 3,58 (dd, J = 10,1, 9,2 Hz, 1H) 3,72 (dd, J = 11,2, 6,6 Hz, 1H) 3,77 - 3,91 (m, 6H) 3,94 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H) 6,76 (s, 1H) 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H) 7,13 (s, 1H). IEN m/z = 455(M+Na), 431 (M-H).
Compuesto 106		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,23 (t, J = 7,57 Hz, 3H) 2,64 (c, J = 7,79 Hz, 2H) 3,00 - 3,07 (m, 1H) 3,27 (t, J = 8,71 Hz, 1H) 3,59 - 3,64 (m, 1H) 3,73 - 3,82 (m, 2H) 3,89 (d, J = 10,09 Hz, 1H) 3,95 (dd, J = 11,69, 3,44 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 8,25 Hz, 2H) 7,47 (s, 2H) 7,53 (s, 1H) 7,56 (d, J = 8,71 Hz, 2H). IEN m/z = 438(M+H), 440(M+2+H). polvo incoloro.
Compuesto 107		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,59 (c, J = 7,62 Hz, 2H) 2,85 (s, 4H) 2,95 - 3,07 (m, 1H) 3,21 3,28 (m, 1H) 3,54 - 3,68 (m, 1H) 3,69 - 3,83 (m, 3H) 3,95 (dd, J = 11,42, 3,65 Hz, 1H) 7,00 - 7,11 (m, 5H) 7,13 - 7,28 (m, 3H). IEN m/z = 411 (M+Na), 387 (M-H). polvo incoloro.
Compuesto 108		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 (t, J = 7,57 Hz, 3H) 1,87 - 1,94 (m, 2H) 2,56 - 2,63 (m, 6H) 2,98 - 3,03 (m, 1H) 3,26 (t, J = 8,25 Hz, 1H) 3,59 - 3,64 (m, J = 10,32, 8,94 Hz, 1H) 3,71 - 3,82 (m, 3H) 3,95 (dd, J = 11,46, 3,67 Hz, 1H) 7,05 - 7,12 (m, 5H) 7,14 - 7,25 (m, 3H). IEN m/z = 425 (M+Na), 401 (M-H). polvo incoloro.
Compuesto 109		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,19 (t, J = 7,79 Hz, 3H) 2,58 (c, J = 7,79 Hz, 2H) 2,96 - 3,02 (m, 1H) 3,22 - 3,27 (m, 1H) 3,59 (dd, J = 10,32, 8,94 Hz, 1H) 3,70 - 3,77 (m, 3H) 3,88 - 3,97 (m, 3H) 7,08 (s, 4H) 7,14 (d, J = 7,79 Hz, 2H) 7,25 (d, J = 7,79 Hz, 2H). IEN m/z = 397(M+Na), 373(M-H). polvo incoloro.
Compuesto 110		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,94 - 3,03 (m, 1H) 3,20 - 3,28 (m, 1H) 3,54 - 3,65 (m, 1H) 3,68 - 3,78 (m, 3H) 3,89 - 3,98 (m, 3H) 4,55 (s, 2H) 7,05 - 7,11 (m, 2H) 7,12 - 7,28 (m, 7H). IEN m/z = 377(M+H), 375(M-H). polvo de color amarillo pálido.
Compuesto 111		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,14 1,27 (m, 3H) 2,54 - 2,68 (m, 2H) 2,95 - 3,05 (m, 1H) 3,22-3,30(m, 1H) 3,51 (d, J = 6,37 Hz, 1H) 3,56 - 3,68 (m, 2H) 3,70 - 3,83 (m, 3H) 3,95 (dd, J = 11,35, 3,57 Hz, 1H) 5,72 - 6,59 (m, 2H) 7,07 - 7,30 (m, 8H). IEN m/z = 423 (M+Na), 399 (M-H). aceite de color amarillo.

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 112		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,23 (t, J = 7,57 Hz, 3H) 2,63 (c, J = 7,79 Hz, 2H) 2,95 - 3,04 (m, 1H) 3,23 (t, J = 8,71 Hz, 1H) 3,56 - 3,61 (m, 1H) 3,69 - 3,78 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,46, 3,67 Hz, 1H) 6,84 (dd, J = 8,02, 2,52 Hz, 1H) 6,91 (d, J = 8,25 Hz, 2H) 6,95 - 6,98 (m, 1H) 7,08 (d, J = 7,79 Hz, 1H) 7,18 (d, J = 8,71 Hz, 2H) 7,27 (t, J = 7,79 Hz, 1H). IEN m/z = 399 (M+Na), 375(M-H).
Compuesto 113		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,29 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,71 (c, J = 7,62 Hz, 2H) 3,01 - 3,15 (m, 1H) 3,28 - 3,36 (m, 1H) 3,62 - 4,07 (m, 5H) 7,22 - 7,66 (m, 8H). IEN m/z = 383 (M+Na), 359 (M-H). amorfo incoloro.
Compuesto 114		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,94 - 3,03 (m, 1H) 3,20 - 3,28 (m, 1H) 3,55 - 3,64 (m, 1H) 3,69 - 3,79 (m, 3H) 3,87 (s, 3H) 3,90 - 3,98 (m, 1H) 4,03 (s, 2H) 7,08 - 7,14 (m, 1H) 7,18 - 7,35 (m, 5H) 7,89 - 7,95 (m, 2H). IEN m/z = 427 (M+Na), 403 (M-H). polvo de color amarillo pálido.
Compuesto 115		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,61 - 1,76 (m, 2H) 1,93 - 2,05 (m, 2H) 2,94 - 3,03 (m, 1H) 3,20 - 3,27 (m, 1H) 3,51 - 3,64 (m, 3H) 3,68 - 3,79 (m, 3H) 3,84 - 3,98 (m, 5H) 4,45 - 4,54 (m, 1H) 6,81 - 6,88 (m, 2H) 7,04 - 7,13 (m, 3H) 7,14 - 7,25 (m, 3H). IEN m/z = 469 (M+Na), 445 (M-H). aceite de color amarillo pálido.
Compuesto 116		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,571,67 (m, 2H) 1,721,82 (m, 4H) 1,84 - 1,94 (m, 2H) 2,95 - 3,02 (m, 1H) 3,21 - 3,28 (m, 1H) 3,60 (dd, J = 10,32, 8,94 Hz, 1H) 3,70 - 3,80 (m, 3H) 3,87 (s, 2H) 3,91 - 3,97 (m, 1H) 4,71 - 4,77 (m, 1H) 6,73 - 6,79 (m, 2H) 7,03 - 7,10 (m, 3H) 7,15 - 7,24 (m, 3H). IEN m/z = 453 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 117		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,96 - 3,00 (m, 1H) 3,21 - 3,26 (m, 1H) 3,59 (dd, J = 10,09, 9,17 Hz, 1H) 3,71 - 3,79 (m, 3H) 3,82 - 3,87 (m, 2H) 3,88 (s, 2H) 3,94 (dd, J = 11,46, 3,67 Hz, 1H) 3,98 - 4,02 (m, 2H) 6,82 - 6,88 (m, 2H) 7,05 - 7,12 (m, 3H) 7,15 - 7,24 (m, 3H). IEN m/z = 429 (M+Na), 405 (M-H). polvo incoloro.
Compuesto 118		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,97 (s, 3H) 2,99 - 3,04 (m, 1H) 3,07 (s, 3H) 3,63 - 3,68 (m, 1H) 3,74 - 3,82 (m, 3H) 3,88 - 3,94 (m, 3H) 4,74 (s, 2H) 6,87 (d, J = 8,71 Hz, 2H) 7,06 - 7,14 (m, 3H) 7,16 - 7,24 (m, 3H). polvo incoloro.
Compuesto 119		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,92 - 3,00 (m, 1H) 3,17 - 3,25 (m, 1H) 3,57 (dd, J = 10,18, 9,09 Hz, 1H) 3,68 - 3,78 (m, 6H) 3,88 - 4,02 (m, 5H) 4,68 (s, 2H) 6,73 - 6,80 (m, 3H) 7,09 - 7,18 (m, 4H). IEN m/z = 501 (M+Na), 477 (M-H).

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 120		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J = 6,99 Hz, 3H) 2,91 - 3,00 (m, 1H) 3,17 - 3,25(m, 1H) 3,57(dd, J = 10,26, 9,01 Hz, 1H) 3,66 - 3,77 (m, 3H) 3,88 - 4,03 (m, 5H) 4,63 (s, 2H) 6,73 - 6,82 (m, 3H) 7,07 - 7,19 (m, 4H). IEN m/z = 487 (M+Na), 463 (M-H). cristal incoloro.
Compuesto 121		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,34 (s, 6H) 2,76 (t, J = 5,50 Hz, 2H) 2,96 - 3,01 (m, 1H) 3,22 (t, J = 8,71 Hz, 1H) 3,57 (dd, J = 10,32, 8,94 Hz, 1H) 3,68 - 3,76 (m, 3H) 3,93 (dd, J = 11,46, 3,67 Hz, 1H) 4,01 (s, 2H) 4,07 (t, J = 5,50 Hz, 2H) 6,83 - 6,87 (m, 2H) 7,08 - 7,12 (m, 2H) 7,18 - 7,23 (m, 2H) 7,32 (d, J = 8,25 Hz, 1H). IEN m/z = 468 (M+H), 470 (M+2+H). polvo incoloro.
Compuesto 122		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,96 - 3,01 (m, 1H) 3,22 - 3,26 (m, 1H) 3,59 (dd, J = 10,09, 9,17 Hz, 1H) 3,71 - 3,79 (m, 6H) 3,89 (s, 2H) 3,94 (dd, J = 11,46, 3,67 Hz, 1H) 4,66 (s, 2H) 6,81 - 6,85 (m, 2H) 7,05 - 7,13 (m, 3H) 7,16 - 7,23 (m, 3H). IEN m/z = 457 (M+Na). aceite de color amarillo pálido.
Compuesto 123		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,98 - 3,07 (m, 2H) 3,07 - 3,13 (m, 1H) 3,33 - 3,40 (m, 3H) 3,69 (dd, J = 10,09, 9,17 Hz, 1H) 3,80 (dd, J = 11,69, 6,65 Hz, 1H) 3,94 (dd, J = 10,09, 8,71 Hz, 1H) 4,00 (dd, J = 11,46, 3,67 Hz, 1H) 4,04 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 7,14 - 7,20 (m, 1H) 7,21 - 7,29 (m, 5H) 7,30 - 7,35 (m, 1H) 7,51 (dd, J = 8,48, 1,60 Hz, 1H) 7,69 (d, J = 8,25 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 8,25 Hz, 1H) 8,13 (s, 1H). IEN m/z = 433 (M+Na). polvo de color amarillo pálido.
Compuesto 124		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,92 - 2,97 (m, 1H) 3,17 - 3,22 (m, 1H) 3,55 (dd, J = 10,09, 9,17 Hz, 1H) 3,66 - 3,75 (m, 3H) 3,90 (dd, J = 11,46, 3,67 Hz, 1H) 3,99 (s, 2H) 7,07 (d, J = 7,79 Hz, 1H) 7,15 - 7,23 (m, 3H) 7,27 (d, J = 8,25 Hz, 2H) 7,88 (d, J = 8,25 Hz, 2H). aceite de color amarillo pálido.
Compuesto 125		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,94 - 3,00 (m, 1H) 3,04 - 3,11 (m, 4H) 3,19 - 3,25 (m, 1H) 3,54 - 3,61 (m, 1H) 3,69 - 3,77 (m, 3H) 3,77 - 3,81 (m, 4H) 3,85 (s, 2H) 3,90 - 3,95 (m, 1H) 6,84 - 6,91 (m, 2H) 7,03 - 7,09 (m, 2H) 7,13 - 7,36 (m, 4H). IEN m/z = 454 (M+Na). polvo incoloro.
Compuesto 126		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,85 (s, 6H) 2,93 - 3,01 (m, 1H) 3,19 - 3,25 (m, 1H) 3,57 (dd, J = 10,1, 9,2 Hz, 1H) 3,68 - 3,78 (m, 3H) 3,82 (s, 2H) 3,89 - 3,95 (m, 1H) 6,67 - 6,74 (m, 2H) 6,99 - 7,07 (m, 2H) 7,11 - 7,26 (m, 4H). IEN m/z = 412 (M+Na). polvo incoloro.

Nº Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 127		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,91 - 2,98 (m, 1H) 3,17 - 3,23 (m, 1H) 3,56 (t, J = 9,6 Hz, 1H) 3,67 - 3,78 (m, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,91 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H) 4,11 - 4,20 (m, 2H) 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 6,98 (s, 1H) 7,16 - 7,26 (m, 4H) 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H). IEN m/z = 455 (M+Na), 431 (M-H). p.f. 91,0-105,0 °C.
Compuesto 128		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,93 - 3,05 (m, 1H) 3,20-3,27 (m, 1H) 3,58 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H) 3,69 - 3,83 (m, 2H) 3,93 (dd, J = 11,5, 3,6 Hz, 1H) 4,35 (s, 2H) 7,01 - 7,05 (m, 1H) 7,19 - 7,32 (m, 3H) 7,35 - 7,41 (m, 2H) 7,63 - 7,77 (m, 2H). IEN m/z = 459 (M+Na), 461 (M+2+Na), 435 (M-H). p.f. 105,0-115,0 °C.
Compuesto 129		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,95 - 3,05 (m, 1H) 3,21 - 3,36 (m, 1H) 3,60 (dd, J = 10,3, 9,0 Hz, 1H) 3,70 = 3,81 (m, 3H) 3,90 - 3,98 (m, 1H) 4,23 (s, 2H) 7,06 (s, 1H) 7,19 - 7,34 (m, 6H) 7,62 - 7,75 (m, 2H). IEN m/z = 425 (M+Na). p.f. 159,5-160,0 °C.
Compuesto 130		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,92 - 3,01 (m, 1H) 3,25 (t, J = 8,9 Hz, 1H) 3,52 - 3,65 (m, 1H) 3,72 (dd, J = 11,4, 6,5 Hz, 1H) 3,76 - 3,87 (m, 4H) 3,93 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H) 4,16 (s a, 2H) 4,31 - 4,43 (m, 1H) 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,03 (s, 1H) 7,12 - 7,35 (m, 4H) 7,59 - 7,78 (m, 2H). IEN m/z = 455 (M+Na). p.f. 97,5- 98,0 °C.
Compuesto 131		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,89 - 3,00 (m, 1H) 3,22 (m, 1H) 3,51 - 3,96 (m, 10H) 4,04 - 4,19 (m, 2H) 6,62 (s, 1H) 6,97 (s, 1H) 7,17 - 7,28 (m, 3H) 7,58 - 7,73 (m, 2H). IEN m/z = 485 (M+Na), 461 (M-H).
Compuesto 132		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,94 - 3,05 (m, 1H) 3,18 - 3,28 (m, 1H) 3,58 (dd, J = 10,2, 8,9 Hz, 1H) 3,66 - 3,83 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,5, 3,6 Hz, 1H) 4,16 - 4,32 (m, 2H) 6,40 (s, 1H) 7,10 - 7,51 (m, 7H). IEN m/z = 443 (M+Na), 445 (M+2+Na).
Compuesto 133		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,96 - 3,04 (m, 1H) 3,22 - 3,29 (m, 1H) 3,56 - 3,64 (m, 1H) 3,70 - 3,81 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,42, 3,65 Hz, 1H) 4,21 (s, 2H) 6,94 - 6,97 (m, 1H) 7,18 - 7,33 (m, 4H) 7,36 - 7,43 (m, 1H) 7,62 (d, J = 3,73 Hz, 1H) 7,85 - 7,90 (m, 1H) 7,96 - 8,03 (m, 1H) 8,44 - 8,49 (m, 1H). IEN m/z = 430 (M+H). polvo de color amarillo.

N° Compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ , EM, p.f. Análisis Elemental
Compuesto 134		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,95 - 3,06 (m, 1H) 3,22 - 3,29 (m, 1H) 3,57 - 3,66 (m, 1H) 3,70 - 3,83 (m, 3H) 3,95 (dd, J = 11,50, 3,73 Hz, 1H) 4,12 (s, 2H) 6,79 (d, J = 3,57 Hz, 1H) 7,14 - 7,36 (m, 8H) 7,48 - 7,57 (m, J = 8,32, 1,17 Hz, 2H). IEN m/z = 451 (M+Na), 427 (M-H). polvo incoloro. Anal. Calc. para C ₂₃ H ₂₄ O ₄ S ₂ ·0,3H ₂ O: C, 63,57; H, 5,72, Encontrado: C, 63,89; H, 5,63.
Compuesto 135		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,95 - 3,04 (m, 1H) 3,20 - 3,28 (m, 1H) 3,54 - 3,64 (m, 1H) 3,69 - 3,81 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,35, 3,57 Hz, 1H) 4,19 (s, 2H) 7,00 (s, 1H) 7,14 (d, J = 5,60 Hz, 1H) 7,16 - 7,33 (m, 4H) 7,37 (dd, J = 5,13, 0,47 Hz, 1H). IEN m/z = 431 (M+Na), 407 (M-H). polvo incoloro.
Compuesto 136		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,92 - 3,05 (m, 1H) 3,19 - 3,29 (m, 1H) 3,39 (s, 3H) 3,59 (t, J = 9,64 Hz, 1H) 3,68 - 3,83 (m, 3H) 3,86 - 4,02 (m, 3H) 5,80 - 5,87 (m, 1H) 5,94 (t, J = 3,11 Hz, 1H) 6,55 (d, J = 1,87 Hz, 1H) 7,03 (dd, J = 6,99, 1,71 Hz, 1H) 7,12 - 7,28 (m, 3H). IEN m/z = 372 (M+Na).
Compuesto 137		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,95 - 3,05 (m, 1H) 3,21 - 3,28 (m, 1H) 3,55 - 3,66 (m, 1H) 3,69 - 3,83 (m, 3H) 3,94 (dd, J = 11,50, 3,57 Hz, 1H) 4,44 (s, 2H) 7,24 - 7,52 (m, 6H) 7,85 - 7,95 (m, 2H).
Compuesto 138		RMN ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,36 (t, J = 7,18 Hz, 3H) 3,01 - 3,05 (m, 1H) 3,23 - 3,27 (m, 1H) 3,60 (dd, J = 10,32, 8,94 Hz, 1H) 3,71 - 3,78 (m, 2H) 3,84 (d, J = 10,55 Hz, 1H) 3,92 - 3,97 (m, 3H) 3,99 (c, J = 7,18 Hz, 2H) 6,82 - 6,85 (m, 2H) 7,10 - 7,13 (m, 2H) 7,64 (t, J = 2,06 Hz, 1H) 8,28 (d, J = 2,29 Hz, 1H) 8,34 (d, J = 2,29 Hz, 1H). IEN m/z = 392 (M+H), 390 (M-H). polvo incoloro.
Compuesto 139		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 (t, J = 7,62 Hz, 3H) 2,60 (c, J = 7,62 Hz, 2H) 2,92 - 3,03 (m, 1H) 3,19 (t, J = 8,86 Hz, 1H) 3,50 - 3,63 (m, 2H) 3,72 (dd, J = 11,58, 6,45 Hz, 1H) 3,93 (dd, J = 11,50, 3,73 Hz, 1H) 4,03 (t, J = 4,97 Hz, 3H) 6,58 - 6,67 (m, 1H) 6,83 (d, J = 3,57 Hz, 1H) 7,08 - 7,17 (m, 4H). IEN m/z = 403 (M+Na), 379 (M-H). polvo incoloro. Anal. Calc. Para C ₁₉ H ₂₄ O ₄ S ₂ : C, 59,97; H, 6,36. Encontrado: C, 59,93; H, 6,33.
Compuesto 140		RMN ¹ H (300 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,26 (s, 2H) 3,03 - 3,14 (m, 1H) 3,32 - 3,40 (m, 1H) 3,62 - 3,72 (m, 1H) 3,77 (dd, J = 11,50, 6,37 Hz, 1H) 3,93 - 4,06 (m, 2H) 4,14 (s, 2H) 4,32 (d, J = 10,26 Hz, 1H) 7,01 - 7,17 (m, 5H) 7,33 (t, 1H) 7,48 (s, 1H) 7,90 (d, J = 7,31 Hz, 1H). IEN m/z = 439 (M+Na), 415 (M-H). polvo incoloro.

Ejemplo de Ensayo 1

Después de preincubar 50 μ l de una suspensión (concentración de proteína: 4 mg/ml) de vesículas de membrana de borde en cepillo de riñón de rata (vesícula de membrana de borde en cepillo: BBMV) preparada siguiendo el método descrito en un documento (Anal. Biochem., Vol. 201, Clause 301, 1984) a 37°C durante 2 minutos, se le añadieron 150 μ l de una mezcla de reacción que era una mezcla de un compuesto de ensayo disuelto en DMSO (concentración final de DMSO: 1%), manitol 100 mM, NaSCN o KSCN 100 mM, HEPES 10 mM/Tris pH 7,4, D-glucosa (concentración final: 0,1 mM) y 1 μ Ci de D-[6-³H] glucosa (Amersham). Después de realizar la reacción a 37°C durante 5 segundos, se añadió 1 ml de una solución de terminación de la reacción enfriada con hielo (NaCl 150 mM, HEPES 10 mM/Tris pH 7,4, florizina 0,3 mM) a la mezcla de reacción para terminar la reacción, y se separaron inmediatamente las BBMV por filtración rápida usando un filtro de membrana (HAWP02500 que tenía un tamaño de poros de 0,45 μ m, Millipore). El filtro de membrana se lavó tres veces con 4,5 ml de la solución de terminación de reacción enfriada con hielo. Después de secar suficientemente la membrana, se midió la radiactividad con un contador de centelleo de líquidos (Beckman) para cuantificar la cantidad de glucosa absorbida en las BBMV sobre el filtro de membrana.

La concentración de compuesto a la que se inhibía la captación de glucosa en un 50% (valor de CI_{50}) se calculó suponiendo que la captación de glucosa sin la adición de los compuestos era del 100%.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto N°	CI_{50} (μ M)
Compuesto 75	1,600
Compuesto 76	0,320
Compuesto 79	0,220
Compuesto 127	0,350
Compuesto 128	0,790

Ejemplo de Ensayo 2

Clonación de SGLT1 humano y SGLT2 humano e introducción de los mismos en vectores de expresión

Se transcribió de forma inversa la secuencia de SGLT1 humano (NM_000343) a partir de ARNm de intestino delgado humano, después se amplificó y se introdujo en pCMV-tag5A de Stratagene Corporation. La secuencia de SGLT2 humano (NM_003041) se preparó a partir de ARNm nefrítico humano igual que en el método anterior, y después se introdujo en pcDNA3.1+hygro de Invitrogen Corporation. Se confirmó que cada secuencia clonada era idéntica a la secuencia presentada.

Preparación de células CHO-kl que expresan de forma estable SGLT1 humano y SGLT2 humano

Se transfectaron células CHO-K1 con los vectores de expresión de SGLT1 humano y SGLT2 humano usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen Corporation). Las células de expresión de SGLT se cultivaron en presencia de geneticina (SGLT1) o higromicina B (SGLT2) de la concentración de 500 μ g/ml para seleccionar las cepas resistentes. Las células se obtuvieron usando la actividad específica de captación de azúcar como índice en el siguiente sistema.

Ensayo de inhibición de captación de azúcar dependiente de sodio en las células

En el ensayo de inhibición de la actividad de captación de azúcar dependiente de sodio se usaron células que expresaban de forma estable SGLT1 humano y SGLT2 humano. Las células se incubaron en 1 ml de solución de tampón de pretratamiento (cloruro de colina 140 mM, KCl 2 mM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM/Tris 5 mM, pH 7,4) durante 20 minutos. La solución de tampón de pretratamiento se retiró y se añadieron 200 μ l de un tampón de captación que contenía compuestos de ensayo (metil- α -D-glucopiranosido que contenía [¹⁴C] metil- α -D-glucopiranosido (0,1 mM para la inhibición de SGLT1, y 1 mM para la inhibición de SGLT2), NaCl 140 mM, KCl 2 mM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM/Tris 5 mM, pH 7,4) y la reacción de captación se realizó a 37°C durante 30 minutos (SGLT1) o durante una hora (SGLT2). Después de la reacción, las células se lavaron con 1 ml de tampón de lavado (metil- α -D-glucopiranosido 10 mM, cloruro de colina 140 mM, KCl 2 mM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM/Tris 5 mM, pH 7,4) dos veces y se disolvieron en 400 μ l de solución de NaOH 0,2 M. Después se añadió Aquazole 2 (Perkin Elmer Corporation) y se mezcló bien, y se midió la radiactividad con un contador de centelleo de líquidos (Beckman Coulter Corporation). Como grupo de control se preparó un tampón para la captación que no contenía compuesto de ensayo. También se preparó para la captación básica otra solución tampón para la

captación que contenía cloruro de colina en lugar de NaCl.

Para determinar el valor de CI_{50} , el compuesto de ensayo se usó a seis concentraciones adecuadas y se calculó la concentración del compuesto a la que se inhibía la captación de glucosa en un 50% (valor de CI_{50}) en comparación con la captación de glucosa (100%) en el grupo de control.

5

Tabla 3

Compuesto N°	SGLT2 Humano (μ M)	SGLT1 Humano (μ M)	SGLT1/SGLT2
Compuesto 74	1,190	15,3	12,8
Compuesto 75	2,830	27,4	9,7
Compuesto 76	0,080	1,2	14,6
Compuesto 77	0,690	8,0	11,6
Compuesto 78	1,040	120,0	115,4
Compuesto 79	0,370	2,7	7,2
Compuesto 80	0,190	2,9	15,2
Compuesto 81	0,600	6,5	10,9
Compuesto 82	3,780	15,0	4,0
Compuesto 83	0,030	1,5	48,7
Compuesto 84	0,170	2,1	12,5
Compuesto 85	1,270	6,1	4,8
Compuesto 86	0,060	1,1	18,3
Compuesto 88	0,080	0,2	2,8
Compuesto 89	0,065	6,3	97,5
Compuesto 91	0,110	1,7	15,5
Compuesto 92	0,030	0,2	7,7
Compuesto 93	0,021	0,4	21,0
Compuesto 94	0,250	0,3	1,3
Compuesto 95	0,028	0,6	22,3
Compuesto 96	0,062	7,3	116,3
Compuesto 98	0,015	0,1	6,5
Compuesto 99	0,032	5,6	178,6
Compuesto 100	1,520	4,4	2,9
Compuesto 101	0,040	2,6	63,1
Compuesto 102	0,040	3,5	86,6
Compuesto 103	0,069	23,9	347,9
Compuesto 104	0,034	1,0	29,8
Compuesto 105	0,093	17,0	182,5
Compuesto 127	1,120	0,7	0,6
Compuesto 128	0,140	0,6	4,4
Compuesto 129	3,000	12,8	4,3
Compuesto 130	2,120	>10	-
Compuesto 131	0,890	4,1	4,7
Compuesto 132	0,497	4,4	8,9
Compuesto 134	2,910	-	-

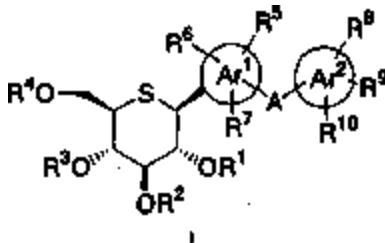
Compuesto N°	SGLT2 Humano (μ M)	SGLT1 Humano (μ M)	SGLT1/SGLT2
Compuesto 138	33,000	-	-
Compuesto 139	114,000	-	-

Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, pueden proporcionarse compuestos de 1-tio-D-glucitol que muestran actividad inhibidora frente a cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) y efecto hipoglucémico, promoviendo la excreción de glucosa por vía urinaria, y por lo tanto puede proporcionarse un fármaco terapéutico para la diabetes gracias a un nuevo esqueleto que no se conoce de forma convencional. Además, los derivados de 1-tio-D-glucitol de la presente invención tienen buena cristalinidad y, por lo tanto, no necesitan cocrystalización con un aminoácido, etc., y son fáciles de purificar, almacenar y transformar en preparaciones farmacéuticas y son adecuadas para su manipulación como productos farmacéuticos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



[en la que R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno un grupo alquilo C₁-₆, -CO₂R², -COR¹ o un grupo aralquilo C₇-₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, -NO₂ y -OMe (donde R² representa un grupo alquilo C₁-₆, y R¹ representa un grupo alquilo C₁-₆, un grupo aralquilo C₇-₁₀ o un grupo fenilo), A representa -(CH₂)n-, -CONH(CH₂)n-, -NHCO(CH₂)n-, -O-, -S-, -NH- o -(CH₂)nCH=CH- (donde n representa un número entero de 0 a 3),

Ar¹ representa un grupo arileno, un grupo heteroarileno o un grupo heterocicloalquileo,

Ar² representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo, y

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes, y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C₁-₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,

(v) -(CH₂)m-Q (donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q representa -CHO, -NH₂, -NO₂, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -OR¹, -CO₂R², -CONH₂, -CONHR³, -CONR⁴R⁵, -COR⁶, -OCOR⁷, -SR⁸, -SOR⁹, -SO₂R¹⁰, -NHC(=O)H, -NHCOR¹¹, NHCO₂R¹², -NHCONH₂, NHSO₂R¹³, -NHR¹⁴ o -NR¹⁵R¹⁶ (donde cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representa un grupo alquilo C₁-₆, R¹¹ representa un grupo alquilo C₁-₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representa un grupo alquilo C₁-₆, un grupo aralquilo C₇-₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃-₇, y cada uno de R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representa un grupo alquilo C₁-₆, un grupo fenilo o un grupo toliilo)),

(vi) -O-(CH₂)m'-Q' (donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, -CO₂H, -OR¹, -CO₂R², -CONH₂, -CONHR³, -CONR⁴R⁵, -NH₂, -NHR⁶, -NR⁷R⁸ o -NHCO₂R⁹ (donde cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representa un grupo alquilo C₁-₆, R¹¹ representa un grupo alquilo C₁-₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y R⁹ representa un grupo alquilo C₁-₆, un grupo aralquilo C₇-₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃-₇)),

(vii) -OR¹ (donde R¹ representa un grupo cicloalquilo C₃-₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆ y -OR¹³ (donde R¹³ representa un grupo alquilo C₁-₆); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆ y -OR¹⁴ (donde R¹⁴ representa un grupo alquilo C₁-₆); un grupo aralquilo C₇-₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆ y -OR¹⁵ (donde R¹⁵ representa un grupo alquilo C₁-₆); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆, y -OR¹⁶ (donde R¹⁶ representa un grupo alquilo C₁-₆)),

(viii) -NHR⁹ (donde R⁹ representa un grupo aralquilo C₇-₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆, y -OR¹⁷ (donde R¹⁷ representa un grupo alquilo C₁-₆)),

(ix) un grupo cicloalquilo C₃-₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆, y -OR¹⁸ (donde R¹⁸ representa un grupo alquilo C₁-₆),

(x) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆ y -OR¹⁹ (donde R¹⁹ representa un grupo alquilo C₁-₆),

(xi) un grupo aralquilo C₇-₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆, y -OR²⁰ (donde R²⁰ representa un grupo alquilo C₁-₆),

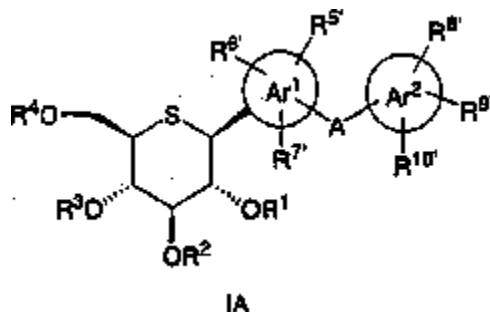
(xii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆ y -OR²¹ (donde R²¹ representa un grupo alquilo C₁-₆),

(xiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-₆, y -OR²² (donde R²² representa un grupo alquilo C₁-₆),

(xiv) un grupo alquenilo C₂-₆, o

(xv) un grupo alquilnilo C₂₋₆].

2. Un compuesto de 1-tio-D-glucitol de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



[en la que R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, -CO₂R^{a2}, -COR^{b1} o un grupo aralquilo C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, -NO₂ y -OMe (donde R^{a2} representa un grupo alquilo C₁₋₆, y R^{b1} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ o un grupo fenilo),

A representa -(CH₂)_n-, -CONH(CH₂)_n-, -NHCO(CH₂)_n-, -O-, -S-, -NH- o -(CH₂)_nCH=CH- (donde n representa un número entero de 0 a 3),

Ar¹ representa un grupo arileno, un grupo heteroarileno o un grupo heterocicloalquileo,

Ar² representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo, y

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes, y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,

(v) -(CH₂)_m-Q {donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q representa -CHO, -NH₂, -NO₂, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -OR^{c1}, -CO₂R^{a3}, -CONH₂, -CONHR^{a4}, -CONR^{a5}R^{a5}, -COR^{d1}, OCOR^{d2}, SR^{e1}, -SOR^{e2}, -SO₂R^{e3}, -NHC(=O)H, -NHCOR^{d3}, -NHCO₂R^{d4}, -NHCONH₂, -NHSO₂R^{e4}, -NHR^{a6} o -NR^{a7}R^{a7} (donde R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, y R^{a7} cada uno de representa un grupo alquilo C₁₋₆, R^{c1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1}, R^{d2}, R^{d3} y R^{d4} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, y cada uno de R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo o un grupo toliilo)},

(vi) -O-(CH₂)_m-Q' {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, -CO₂H, -OR^{c2}, -CO₂R^{a8}, -CONH₂, -CONHR^{a9}, -CONR^{a10}R^{a10}, -NH₂, -NHR^{a11}, -NR^{a12}R^{a12} o -NHCO₂R^{d5} (donde cada uno de R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C₁₋₆, R^{c2} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y R^{d5} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₇)},

(vii) -OR^f {donde R^f representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a13} (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C₁₋₆); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a14} (donde R^{a14} representa un grupo alquilo C₁₋₆); o un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a15} (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(viii) -NHR^g {donde R^g representa un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a17} (donde R^{a17} representa un grupo alquilo C₁₋₆)},

(ix) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a18} (donde R^{a18} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(x) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a19} (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(xi) un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a20} (donde R^{a20} representa un grupo alquilo C₁₋₆),

(xii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a21} (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C₁₋₆), o

(xiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a22} (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C₁₋₆).

3. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar^1 es un grupo arileno.

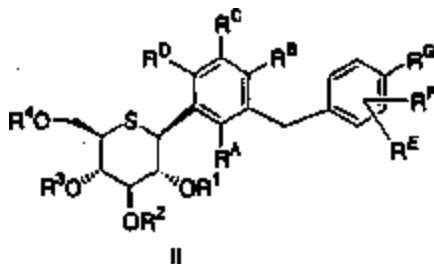
4. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar^1 es un grupo fenileno o un grupo naftileno.

5. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CH}-$ (donde n representa un número entero de 0 a 3).

6. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es $-\text{CH}_2-$.

7. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Ar^2 es un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tiofenilo, un grupo tieno[2,3-b]tiofenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo indolilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo isoxazolilo.

8. Un compuesto de 1-tio-D-glucitol de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



[en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{COR}^{\text{b}1}$ o un grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, $-\text{NO}_2$ y $-\text{OMe}$ (donde $\text{R}^{\text{a}2}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , y $\text{R}^{\text{b}1}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} o un grupo fenilo), al menos uno de R^{A} , R^{B} , R^{C} y R^{D} representa un átomo de hidrógeno, y el otro de R^{A} , R^{B} , R^{C} y R^{D} son iguales o diferentes, y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, (v) $-(\text{CH}_2)_m-\text{Q}^{\text{A}}$ {donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q^{A} representa $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OR}^{\text{c}1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}3}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^{\text{a}4}$, $\text{CONR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}5}$, $\text{COR}^{\text{d}1}$, $-\text{OCOR}^{\text{d}2}$, $\text{SR}^{\text{e}1}$, $-\text{SOR}^{\text{e}2}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{e}3}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NHCOR}^{\text{d}3}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{d}4}$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{e}4}$, $-\text{NHR}^{\text{a}6}$ o $-\text{NR}^{\text{a}7}\text{R}^{\text{a}7}$ (donde cada uno de $\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{a}4}$, $\text{R}^{\text{a}5}$, $\text{R}^{\text{a}6}$, y $\text{R}^{\text{a}7}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , $\text{R}^{\text{c}1}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de $\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{R}^{\text{d}3}$ y $\text{R}^{\text{d}4}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de $\text{R}^{\text{e}1}$, $\text{R}^{\text{e}2}$, $\text{R}^{\text{e}3}$ y $\text{R}^{\text{e}4}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo toliilo}, (vi) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{Q}'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OR}^{\text{c}2}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}8}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^{\text{a}9}$, $-\text{CONR}^{\text{a}10}\text{R}^{\text{a}10}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{a}11}$, $-\text{NR}^{\text{a}12}\text{R}^{\text{a}12}$ o $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{d}5}$ (donde cada uno de $\text{R}^{\text{a}8}$, $\text{R}^{\text{a}9}$, $\text{R}^{\text{a}10}$, $\text{R}^{\text{a}11}$ y $\text{R}^{\text{a}12}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , $\text{R}^{\text{c}2}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y $\text{R}^{\text{d}5}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} }, (vii) $-\text{OR}^{\text{f}}$ {donde R^{f} representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}13}$ (donde $\text{R}^{\text{a}13}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}14}$ (donde $\text{R}^{\text{a}14}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}15}$ (donde $\text{R}^{\text{a}15}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})}, (viii) $-\text{NHR}^{\text{g}}$ {donde R^{g} representa un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}17}$ (donde $\text{R}^{\text{a}17}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})}, (ix) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}19}$ (donde $\text{R}^{\text{a}19}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}), o (x) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}22}$ (donde $\text{R}^{\text{a}22}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}), y R^{E} , R^{F} y R^{G} son iguales o diferentes, y cada uno representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, (v) $-(CH_2)_m-Q$ {donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q representa $-CHO$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-OR^{c1}$, $-CO_2R^{a3}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{34}$, $-CONR^{a5}R^{a5}$, COR^{d1} , $-OCOR^{d2}$, $-SR^{e1}$, $-SOR^{e2}$, $-SO_2R^{e3}$, $-NHC(=O)H$, $-NHCOR^{d3}$, $-NHCO_2R^{d4}$, $-NHCONH_2$, $-NHCO_2R^{e4}$, $-NHR^{a6}$ o $-NR^{a7}R^{a7}$ (donde cada uno de R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} y R^{a7} representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} y R^{d4} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e4} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo tolilo)}, (vi) $-O-(CH_2)_m-Q'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-CO_2H$, $-OR^{c2}$, $-CO_2R^{a8}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{39}$, $-CONR^{a10}R^{a10}$, $-NH_2$, $-NHR^{a11}$, $-NR^{a12}R^{a12}$ o $-NHCO_2R^{d5}$ (donde cada uno de R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y R^{d5} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7})}, (vii) $-OR^f$ {donde R^f representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a13}$ (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a14}$ (donde R^{a14} representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a15}$ (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a16}$ (donde R^{a16} representa un grupo alquilo C_{1-6})}, (viii) $-NHR^g$ {donde R^g representa un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a17}$ (donde R^{a17} representa un grupo alquilo C_{1-6})}, (ix) un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a18}$ (donde R^{a18} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (x) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a19}$ (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (xi) un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a20}$ (donde R^{a20} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (xii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a21}$ (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (xiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a22}$ (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C_{1-6}), (xiv) un grupo alquenilo C_{2-6} , o (xv) un grupo alquinilo C_{2-6}].

9. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 8, en el que cada uno de R^A y R^C es un átomo de hidrógeno,

R^B representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-8} , $-O-(CH_2)_m-Q'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-CO_2H$, $-OR^{c2}$, $-CO_2R^{a8}$, $-CONH_2$, $-CONHR^{39}$, $-CONR^{a10}R^{a10}$, $-NH_2$, $-NHR^{a11}$, $-NR^{a12}R^{a12}$ o $-NHCO_2R^{d5}$ (donde cada uno de R^{a8} , R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y R^{d5} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7})}, o $-OR^{f1}$ {donde R^{f1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a15}$ (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C_{1-6})}, R^D representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-8} , o $-OR^{f2}$ {donde R^{f2} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-OR^{a15}$ (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C_{1-6})}, R^E y R^F son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-8} , o $-OR^{c3}$ (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), y R^G representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, (v) $-(CH_2)_m-Q$ {donde m representa un número entero de 0 a 4, y Q representa $-CHO$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-OR^{c1}$, $-CO_2R^{a3}$, $-CONH_2$, $CONHR^{a4}$, $-CONR^{a5}R^{a5}$, $-COR^{d1}$, $-OCOR^{d2}$, $-SR^{e1}$, SOR^{e2} , $-SO_2R^{e3}$, $-NHC(=O)H$, $-NHCOR^{d3}$, $NHCO_2R^{d4}$, $-NHCONH_2$, $-NHCO_2R^{e4}$, NHR^{a6} o $-NR^{a7}R^{a7}$ (donde cada uno de R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} y R^{a7} representa un grupo alquilo C_{1-6} , R^{c1} representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} , R^{d2} , R^{a3} y R^{d4} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e4} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo tolilo)}, (vi) $-O-(CH_2)_m-Q'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, $-CO_2H$, -

$\text{OR}^{\text{c}2}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}8}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^{\text{a}9}$, $-\text{CONR}^{\text{a}10}\text{R}^{\text{a}10}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{a}11}$, $-\text{NR}^{\text{a}12}\text{R}^{\text{a}12}$ o $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{d}5}$ (donde cada uno de $\text{R}^{\text{a}8}$, $\text{R}^{\text{a}9}$, $\text{R}^{\text{a}10}$, $\text{R}^{\text{a}11}$ y $\text{R}^{\text{a}12}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , $\text{R}^{\text{c}2}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, y $\text{R}^{\text{d}5}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7}),

(vii) $-\text{OR}^{\text{f}}$ {donde R^{f} representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}13}$ (donde $\text{R}^{\text{a}13}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}14}$ (donde $\text{R}^{\text{a}14}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}15}$ (donde $\text{R}^{\text{a}15}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}16}$ (donde $\text{R}^{\text{a}16}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})},

(viii) $-\text{NHR}^{\text{g}}$ {donde R^{g} representa un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}17}$ (donde $\text{R}^{\text{a}17}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})},

(ix) un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}18}$ (donde $\text{R}^{\text{a}18}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}),

(x) un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}19}$ (donde $\text{R}^{\text{a}19}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}),

(xi) un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}20}$ (donde $\text{R}^{\text{a}20}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}),

(xii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}21}$ (donde $\text{R}^{\text{a}21}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}), o

(xiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}22}$ (donde $\text{R}^{\text{a}22}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}).

10. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 9, en el que

R^{b} representa un átomo de hidrógeno un grupo alquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^{\text{f}1}$ (donde $\text{R}^{\text{f}1}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), o un átomo de halógeno, y

R^{d} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o $-\text{OR}^{\text{f}1}$ {donde $\text{R}^{\text{f}1}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}15}$ (donde $\text{R}^{\text{a}15}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})},

11. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, en el que

R^{g} representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,

(v) $-\text{CO}_2\text{H}$, (vi) $-\text{OR}^{\text{c}1}$, (vii) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}3}$, (viii) $-\text{CONH}_2$, (ix) $-\text{CONHR}^{\text{a}4}$, (x) $\text{CONR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{a}5}$, (xi) $-\text{COR}^{\text{d}1}$, (xii) $-\text{OCOR}^{\text{d}2}$, (xiii) $-\text{SR}^{\text{e}1}$, (xiv) $-\text{SOR}^{\text{e}2}$, (xv) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{e}3}$, (xvi) $-\text{NHR}^{\text{a}6}$, (xvii) $-\text{NR}^{\text{a}7}\text{R}^{\text{a}7}$ (donde cada uno de $\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{a}4}$, $\text{R}^{\text{a}5}$, $\text{R}^{\text{a}6}$, y $\text{R}^{\text{a}7}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , $\text{R}^{\text{c}1}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de $\text{R}^{\text{d}1}$ y $\text{R}^{\text{d}2}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C_{3-7} , y cada uno de $\text{R}^{\text{e}1}$, $\text{R}^{\text{e}2}$ y $\text{R}^{\text{e}3}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo o un grupo toliilo),

(xviii) $-\text{O}-(\text{CH}_2)\text{m}'-\text{Q}'$ {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo; $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OR}^{\text{c}2}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}8}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^{\text{a}9}$, $-\text{CONR}^{\text{a}10}\text{R}^{\text{a}10}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{a}11}$ o $-\text{NR}^{\text{a}12}\text{R}^{\text{a}12}$ (donde cada uno de $\text{R}^{\text{a}8}$, $\text{R}^{\text{a}9}$, $\text{R}^{\text{a}10}$, $\text{R}^{\text{a}11}$ y $\text{R}^{\text{a}12}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} , y $\text{R}^{\text{c}2}$ representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno)},

(xix) $-\text{OR}^{\text{f}}$ {donde R^{f} representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}13}$ (donde $\text{R}^{\text{a}13}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} , y $-\text{OR}^{\text{a}14}$ (donde $\text{R}^{\text{a}14}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); un grupo aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}15}$ (donde $\text{R}^{\text{a}15}$ representa un grupo alquilo C_{1-6}); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C_{1-6} y $-\text{OR}^{\text{a}16}$ (donde $\text{R}^{\text{a}16}$ representa un grupo alquilo C_{1-6})}, (xx) un

grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a19} (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C₁₋₆), (xxi) un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a20} (donde R^{a20} representa un grupo alquilo C₁₋₆), (xxii) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a21} (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C₁₋₆), o (xxiii) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a22} (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C₁₋₆).

12. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 11, en el que

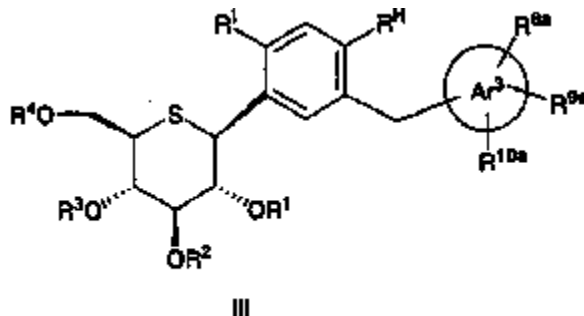
R^G representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, (v) -CO₂H, (vi) -OR^{c1}, (vii) -CO₂R^{a3}, (viii) -CONH₂, (ix) -CONHR^{a4}, (x) -CONR^{a5}R^{a5}, (xi) -COR^{d1}, (xii) -OCOR^{d2}, (xiii) -SR^{e1}, (xiv) -SOR^{e2}, (xv) -SO₂R^{e3}, (xvi) -NHR^{a6}, (xvii) -NR^{a7}R^{a7} (donde R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, y R^{a7} cada uno de representa un grupo alquilo C₁₋₆, R^{c1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, R^{d1} y R^{d2} cada uno de representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, y cada uno de R^{e1}, R^{e2} y R^{e3} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo o un grupo tolilo),

(xviii) -O-(CH₂)^{m'}-Q' {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, -CO₂H, -OR^{c2}, -CO₂R^{a8}, -CONH₂, -CONHR^{a9}, -CONR^{a10}R^{a10}, -NH₂, -NHR^{a11} o -NR^{a12}R^{a12} (donde cada uno de R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C₁₋₆, y R^{c2} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno)},

(xix) -OR^{f2} {donde R^{f2} representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a13} (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C₁₋₆); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆, y -OR^{a16} (donde R^{a16} representa un grupo alquilo C₁₋₆)}, o

(xx) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆, y -OR^{a22} (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C₁₋₆).

13. Un compuesto de 1-tio-D-glucitol de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



III

[en la que R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, -CO₂R^{a2}, -COR^{b1} o un grupo aralquilo C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, -NO₂ y -OMe (donde R^{a2} representa un grupo alquilo C₁₋₆, y R^{b1} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ o un grupo fenilo),

R^H y R^I son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₈, o -OR^{f1} {donde R^{f1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, o un grupo aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a15} (donde R^{a15} representa un grupo alquilo C₁₋₆)},

Ar³ representa un grupo tienilo, un grupo benzo[b]tiofenilo, un grupo tieno[2,3-b]tiofenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo indolilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo isoxazolilo,

R^{8a} y R^{9a} son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₈, o -OR^{c3} (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), y

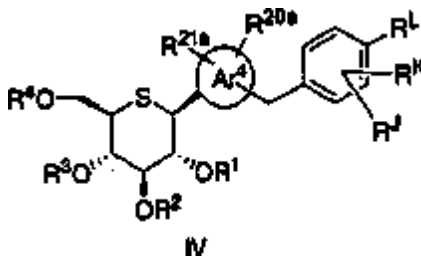
R^{10a} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a19} (donde R^{a19} representa un grupo alquilo C₁₋₆), o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a21} (donde R^{a21} representa un grupo alquilo C₁₋₆).

14. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar¹ es un grupo heteroarileno.

15. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 14, en el que A es -(CH₂)_n- (donde n representa un número entero de 0 a 3).

16. Un compuesto de 1-tio-D-glucitol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la siguiente fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



[en la que R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, -CO₂R^{a2}, -COR^{b1} o un grupo aralquilo C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, -NO₂ y -OMe (donde R^{a2} representa un grupo alquilo C₁₋₆, y R^{b1} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ o un grupo fenilo),

Ar⁴ representa un grupo tienileno, un grupo benzo[b]tiofenileno o un grupo piridileno, R^{20a} y R^{21a} son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₈, o -OR^{c3} (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno),

R^j y R^k son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₈ o -OR^{c3} (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno), y

R^L representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, (v) -CO₂H, (vi) -OR^{c1}, (vii) -CO₂R^{a3}, (viii) -CONH₂, (ix) -CONHR^{a4}, (x) -CONR^{a5}R^{a5}, (xi) -COR^{d1}, (xii) -OCOR^{d2} (xiii) -SR^{e1}, (xiv) -SOR^{e2}, (xv) -SO₂R^{e3}, (xvi) -NHR^{a6}, (xvii) -NR^{a7}R^{a7} (donde cada uno de R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} y R^{a7} representa un grupo alquilo C₁₋₆, R^{c1} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, cada uno de R^{d1} y R^{d2} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀, un grupo fenilo, o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, y R^{e1}, cada uno de R^{e2} y R^{e3} representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo o un grupo toliolo),

(xviii) -O-(CH₂)^m-Q' {donde m' representa un número entero de 1 a 4, y Q' representa un grupo hidroxilo, -CO₂H, -OR^{c2}, -CO₂R^{a8}, -CONH₂, -CONHR^{a9}, -CONR^{a10}R^{a10}, -NH₂, -NHR^{a11} o -NR^{a12}R^{a12} (donde cada uno de R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} representa un grupo alquilo C₁₋₆, y R^{c2} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno)},

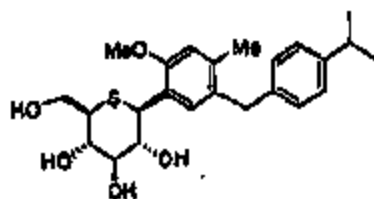
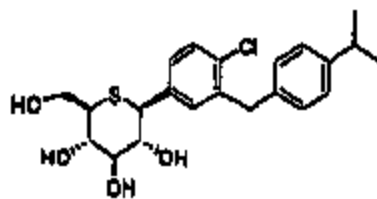
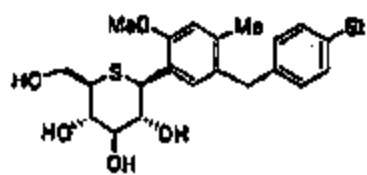
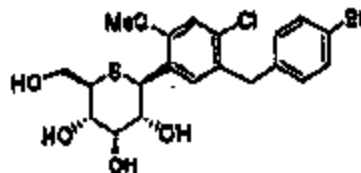
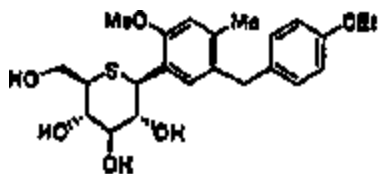
(xix) -OR^{f2} {donde R^{f2} representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a13} (donde R^{a13} representa un grupo alquilo C₁₋₆); o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a16} (donde R^{a16} representa un grupo alquilo C₁₋₆); o

(xx) un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ y -OR^{a22} (donde R^{a22} representa un grupo alquilo C₁₋₆].

17. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R^L representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, o -OR^{c3} (donde R^{c3} representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno).

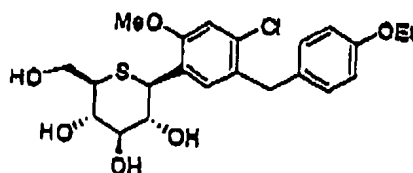
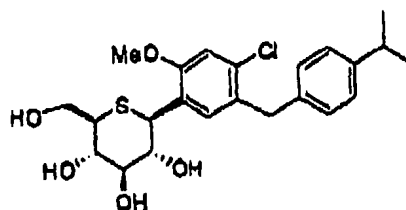
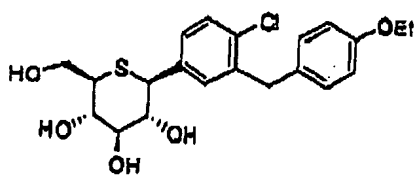
18. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(4-etoxibencil)-6-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol, (1S)-1,5-anhidro-1-[4-cloro-3-(4-metilbenzil)fenil]-1-tio-D-glucitol, (1S)-1,5-anhidro-1-[4-cloro-3-(4-metilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol y (1S)-1,5-anhidro-1-[4-cloro-3-(4-etilbencil)fenil]-1-tio-D-glucitol.

19. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos:



5

20. El compuesto de 1-tio-D-glucitol, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos:



10

21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de 1-tio-D-glucitol, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el hidrato del compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

15

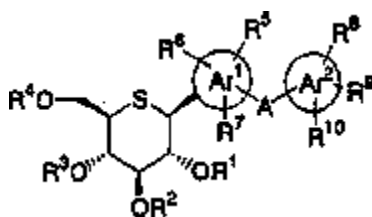
22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que es un inhibidor del contrantransportador 2 de glucosa dependiente de sodio.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, que es una sustancia farmacéutica para la profilaxis o tratamiento de diabetes, enfermedad relacionada con la diabetes o complicación diabética.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende adicionalmente al menos uno de un agente de sensibilización de insulina, que se selecciona entre el grupo que consiste en un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- α/γ , un agonista de PPAR- δ y un agonista de PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$; un inhibidor de glicosidas; una biguanida; un acelerador de la secreción de insulina; una preparación de insulina; y un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV.

25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende adicionalmente un inhibidor de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, un compuesto de fibrato, un inhibidor de la escualeno sintasa, un inhibidor de la acil-CoA:colesterol aciltransferasa, un acelerador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales y un anorético.

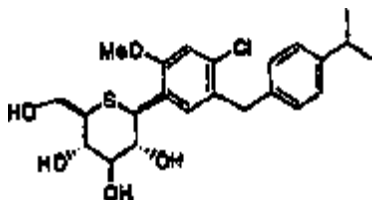
26. Un método para producir un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



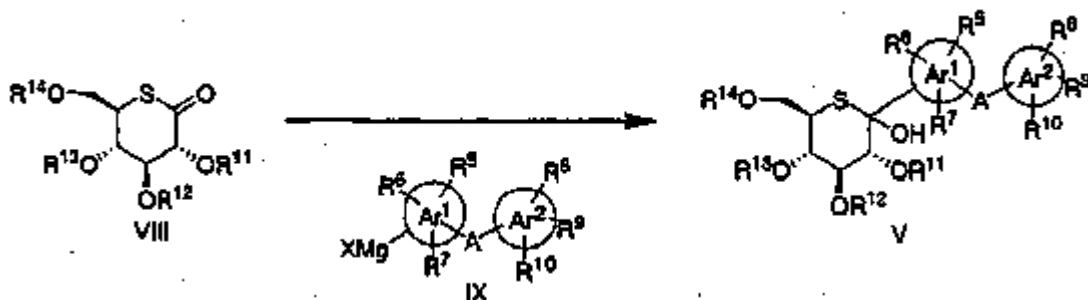
I en la que

Ar¹, Ar², A y R¹-R¹⁰ son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

añadir a una tiolactona de la siguiente fórmula VIII más de 1 equivalente de un reactivo de Grignard de la siguiente fórmula IX para obtener un compuesto V; reducir el compuesto V; y



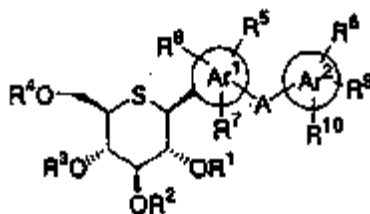
si se desea, desproteger el compuesto resultante, de acuerdo con el siguiente esquema:



en el que R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo alquilo C₁₋₆, -SiR^{a13}, -CH₂CH=CH₂ o un grupo aralquilo C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, -NO₂ y -OMe (donde R^{a1} representa un grupo alquilo C₁₋₆), X representa un átomo de halógeno, y Ar¹, Ar², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido en la reivindicación 1.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en el que antes de la etapa de añadir el reactivo de Grignard de la fórmula IX a la tiolactona de la fórmula VIII para obtener un compuesto V, se añaden de aproximadamente 0,8 a 1,2 equivalentes de R³⁰MgX (R³⁰ representa un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, y X representa un átomo de halógeno) a la tiolactona de la fórmula VIII.

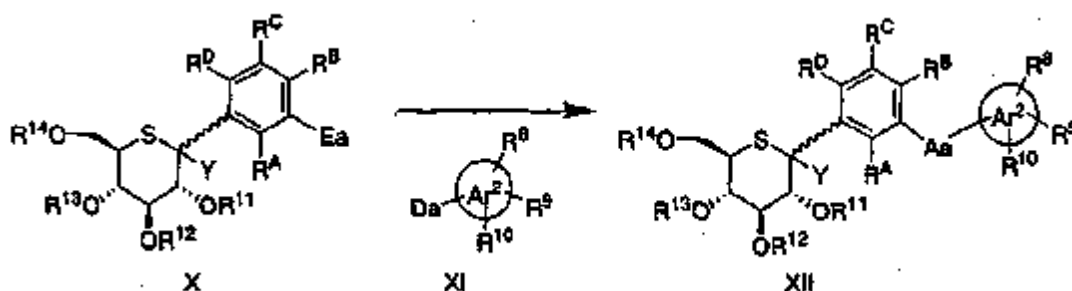
28. Un método para producir un compuesto de 1-tio-D-glucitol de la siguiente fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



en la que Ar^1 , Ar^2 , A y R^1 - R^{10} son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(1) añadir a un compuesto de la siguiente fórmula X un reactivo de la siguiente fórmula XI para obtener un compuesto XII: v

(2) reducir adicionalmente el compuesto XII, si Y es un grupo hidroxilo, para obtener un compuesto, en el que Y es hidrógeno, de una manera estereoselectiva de tipo p; y
 si se desea, desproteger adicionalmente el compuesto obtenido en (1) o (2), de acuerdo con el siguiente esquema:



en el que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo (con la condición de que si Y es un átomo de hidrógeno, la posición 1 sea de configuración S),

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo alquilo C₁₋₆, -SiR^{a13}, -CH₂CH=CH₂, o un grupo aralquilo C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, -NO₂ y -OMe (donde R^{a1} representa un grupo alquilo C₁₋₆), Ar², R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, y R^A, R^B, R^C y R^D tienen los mismos significados que en la reivindicación 8.

Aa representa $-\text{CH}(\text{W})(\text{CH}_2)\text{n}'$ -, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{n}$ - o $-\text{CH}=\text{CH}$ -(donde W representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, n representa un número entero de 0 a 3, y n' representa un número entero de 0 a 2),

Ea reprezintă $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{X}$, y

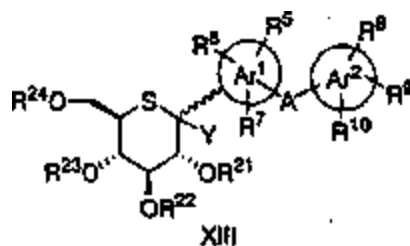
Da representa $-(CH_2)_nLi$, $-(CH_2)_nMgX$, $-CH_2PPh_3^+X^-$, $-CH_2PO(OR)^{a23}$, $-(CH_2)_nNH_2$, o $-SnBu_4$ (donde X representa un átomo de halógeno, R^{a23} representa un grupo alquilo C_{1-6} , n representa un número entero de 0 a 3, y n' representa un número entero de 0 a 2),

con la condición de que si Ea es -CHO, el compuesto X reaccione con el reactivo XI en el que Da es - $(\text{CH}_2)_n\text{Li}$ -, $(\text{CH}_2)_n\text{MgX}$ -, $\text{CH}_2\text{PPh}_3^+\text{X}^-$ o $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}^{\text{a23}})$ para obtener el compuesto XII en el que Aa es - $\text{CH}(\text{W})(\text{CH}_2)_n^-$ - o $-\text{CH}=\text{CH}-$.

si Ea es $-\text{CO}_2\text{H}$, el compuesto X se condensa con el reactivo XI en el que Da es $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ para obtener el compuesto XII en el que Aa es $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$, o

si Ea es $-\text{CH}_2\text{X}$, el compuesto X se condensa con el reactivo XI en el que Da es $-\text{SnBu}_4$ para obtener el compuesto XII en el que Aa es $-\text{CH}_2$.

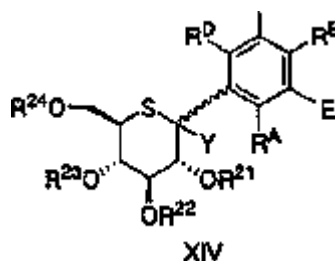
29. Un compuesto de la siguiente fórmula XIII, o una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



[en la que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo (con la condición de que si Y es un átomo de hidrógeno, la posición 1 sea de configuración S), y

- 5 R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , - SiR^{a13} , - $CH_2CH=CH_2$, - CO_2R^{a2} , - COR^{b1} o un grupo aralquilo C_{7-12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, - NO_2 y - OMe (donde cada uno de R^{a1} y R^{a2} representa un grupo alquilo C_{1-6} , y R^{b1} representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} o un grupo fenilo), con la condición de que si Y es un átomo de hidrógeno, R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} no sean átomos de hidrógeno al
- 10 mismo tiempo; y los otros símbolos son como se han definido en la reivindicación 1].

30. Un compuesto de la siguiente fórmula XIV, o una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:



15 [en la que Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo (con la condición de que si Y es un átomo de hidrógeno, la posición 1 sea de configuración S),

E representa - CHO , - CO_2H , - CO_2R^{a24} (donde R^{a24} representa un grupo alquilo C_{1-6}), - CH_2M^a (donde M^a representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno), un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo o un grupo 1,3-dioxan-2-ilo,

- 20 R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} tienen los mismos significados que en la reivindicación 29, y R^A , R^B , R^C y R^D tienen los mismos significados que en la reivindicación 8].