

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 892**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|-------------------|-----------|
| C07H 15/203 | (2006.01) | A61P 9/12 | (2006.01) |
| A61K 31/7036 | (2006.01) | A61P 19/06 | (2006.01) |
| A61K 31/7042 | (2006.01) | A61P 43/00 | (2006.01) |
| A61K 31/7048 | (2006.01) | C07H 17/00 | (2006.01) |
| A61K 31/7056 | (2006.01) | C07H 17/02 | (2006.01) |
| A61P 3/04 | (2006.01) | C07H 17/04 | (2006.01) |
| A61P 3/06 | (2006.01) | | |
| A61P 7/10 | (2006.01) | | |
| A61P 9/04 | (2006.01) | | |
| A61P 9/10 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04722965 .3**
- 96 Fecha de presentación: **24.03.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1609798**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **Derivado heterocíclico condensado, composición medicinal que lo contiene y el uso medicinal del mismo**

30 Prioridad:
31.03.2003 JP 2003097152

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

73 Titular/es:
**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
19-48, YOSHINO MATSUMOTO-SHI
NAGANO 399-8710, JP**

72 Inventor/es:
**FUSHIMI, Nobuhiko;
YONEKUBO, Shigeru;
MURANAKA, Hideyuki;
SHIOHARA, Hiroaki;
TERANISHI, Hirotaka;
SHIMIZU, Kazuo;
ITO, Fumiaki y
ISAJI, Masayuki**

74 Agente/Representante:
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 2 383 892 T3

DESCRIPCIÓN

Derivado heterocíclico condensado, composición medicinal que lo contiene y el uso medicinal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos condensados, a sus sales o profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables que son útiles como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a sus usos farmacéuticos.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados heterocíclicos condensados que tienen una actividad inhibitoria en el SGLT humano, a sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables que son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia, tal como diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, complicaciones diabéticas u obesidad, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a sus usos farmacéuticos.

15 **Técnica anterior**

20 La diabetes es una de las enfermedades relacionadas con el modo de vida con el trasfondo de cambio de hábitos alimenticios y la falta de ejercicio. Por tanto, en pacientes con diabetes se realizan terapias de dieta y de ejercicio. Además, cuando su control suficiente y rendimiento continuo son difíciles, el tratamiento farmacológico se realiza simultáneamente. Asimismo, se ha confirmado, mediante estudios clínicos a gran escala, que para evitar pacientes con diabetes y el avance de complicaciones diabéticas, es necesario practicar un control estricto a largo plazo del nivel de azúcar en sangre recibiendo tratamiento (véanse, por ejemplo, las Referencias 1 y 2 indicadas más adelante).

25 Adicionalmente, algunos estudios epidemiológicos sobre tolerancia alterada a la glucosa y macroangiopatía demuestran que, como tipo límite, la tolerancia alterada a la glucosa es también un factor de riesgo en macroangiopatía así como en diabetes. Por tanto, se han centrado necesidades en mejorar la hiperglucemia postpandrial (véase, por ejemplo, la Referencia 3 indicada más adelante).

30 En los últimos años, con la trayectoria del rápido aumento de pacientes con diabetes, ha ido avanzando el desarrollo de diversos agentes antidiabéticos. Por ejemplo, se han empleado agentes antidiabéticos, tales como biguanidas, sulfonilureas, potenciadores de sensibilidad a insulina, inhibidores de α -glucosidasa y similares. Sin embargo, las biguanidas y las sulfonilureas muestran ocasionalmente efectos adversos, tales como, acidosis láctica e hipoglucemia, respectivamente. Los potenciadores de sensibilidad a insulina muestran ocasionalmente efectos adversos tales como edema y tienen relación con el avance de la obesidad. Además, para mejorar la hiperglucemia postpandrial se usan inhibidores de la α -glucosidasa, que retrasan la digestión y absorción de hidratos de carbono en el intestino delgado.

35 También se ha descrito que, la aplicación de acarbosa, un inhibidor de la α -glucosidasa, a pacientes con tolerancia alterada a glucosa, se produce un efecto de prevención o de retraso de la frecuencia de diabetes (véase, por ejemplo, la Referencia 4, indicada más adelante). Sin embargo, dado que los inhibidores de la α -glucosidasa no afectan a los niveles de glucosa elevados por la ingestión de un monosacárido de glucosa (véase, por ejemplo, la Referencia 5 indicada más adelante), con los cambios recientes de composiciones de azúcares en las comidas, se ha deseado una mayor diversidad de actividades que inhiban la absorción de hidratos de carbono.

45 En los últimos años, ha avanzado la búsqueda y desarrollo de nuevos tipos de agentes antidiabéticos, que promuevan la excreción de la glucosa urinaria y disminuyan el nivel de glucosa en sangre previniendo la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón (véase, por ejemplo, la Referencia 6 indicada más adelante). Asimismo, se ha descrito que el SGLT2 (transportador 2 de glucosa dependiente de sodio) está presente en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón y participa principalmente en la reabsorción de la glucosa filtrada a través del glomérulo (véase, por ejemplo, la Referencia 7 indicada más adelante). Por consiguiente, la inhibición de una actividad del SGLT2 humano previene la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón, promueve posteriormente la excreción del exceso de glucosa a través de la orina y normaliza el nivel de glucosa en sangre. Además, dado que tales agentes promotores de la excreción de la glucosa urinaria, excretan el exceso de glucosa a través de la orina, y por consiguiente disminuye la acumulación de glucosa en el organismo, también se espera que tengan un efecto de prevención o alivio sobre la obesidad y un efecto diurético. Adicionalmente, se considera que los agentes son útiles para diversas enfermedades relacionadas que se producen acompañando el progreso de la diabetes u obesidad debido a hiperglucemia.

50 Adicionalmente se sabe que el SGLT1, transportador 1 de glucosa dependiente de sodio, que controla la absorción de hidratos de carbono, está presente en el intestino delgado. También se ha descrito que, en pacientes con disfunción, debido a anomalías congénitas del SGLT1 humano (véanse, por ejemplo, las Referencias 8-10 indicadas más adelante) se produce una absorción insuficiente de glucosa y galactosa. Asimismo, se ha confirmado que el SGLT1 participa en la absorción de glucosa y galactosa (véanse, por ejemplo, las Referencias 11 y 12 indicadas más adelante). Adicionalmente se ha confirmado que, en ratas OLETF y en ratas con síntomas diabéticos inducidos por estreptozotocina (véanse, por ejemplo, las Referencias 13 y 14 indicadas más adelante) el ARNm y la proteína del SGLT1 aumentan y la absorción de glucosa se acelera. Generalmente, en pacientes con diabetes, la digestión y absorción de hidratos de carbono está aumentada. Por ejemplo, se confirma que el ARNm y la proteína del SGLT1 están altamente aumentados en el intestino delgado humano (véase, por ejemplo, la Referencia 15 indicada más

adelante). Por lo tanto, bloqueando una actividad del SGLT1 humano que inhibe la absorción de hidratos de carbono, tales como glucosa, en el intestino delgado, posteriormente puede prevenirse el aumento del nivel de azúcar en sangre. Especialmente, se considera que, basándose en los mecanismos mencionados anteriormente, el retraso de la absorción de glucosa es eficaz para normalizar la hiperglucemia postprandial.

Por lo tanto, para mejorar o resolver los problemas mencionados anteriormente, se ha deseado un rápido desarrollo de agentes antidiabéticos con nuevos mecanismos de acción, que tengan una actividad inhibidora en el SGLT humano.

Los derivados heterocíclicos condensados proporcionados en la presente invención son compuestos totalmente novedosos. Hasta ahora nunca se había descrito que estos derivados heterocíclicos condensados tuviesen actividades inhibitoras en el SGLT1 y/o SGLT2 ni que inhibiesen la absorción de glucosa y galactosa en el intestino delgado, o que fuesen agentes útiles para inhibir la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón.

Referencia 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N. Engl. J. Med., 1993.9, Vol. 329, N° 14, págs. 977-986;

Referencia 2: UK Prospective Diabetes Study Group, Lancet, 1998.9, Vol. 352, N° 9131, págs. 837-853;

Referencia 3: Makoto TOMINAGA, Endocrinology & Diabetology, 2001.11, Vol. 13, N° 5, págs. 534-542;

Referencia 4: Jean-Louis Chiasson y 5 más, Lancet, 2002.6, Vol. 359, N° 9323, págs. 2072-2077;

Referencia 5: Hiroyuki ODAKA y 3 más, Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science, 1992, Vol. 45, pág. 27;

Referencia 6: Luciano Rossetti y 4 más, J. Clin. Invest., 1987.5, Vol. 79, págs. 1510-1515;

Referencia 7: Yoshikatsu Kanai y 4 más, J. Clin. Invest., 1994.1, Vol. 93, págs. 397-404;

Referencia 8: Tadao BABA y 1 más, Supplementary volume of Nippon Rinsho, Ryoikibetsu Shokogun, 1998, No. 19, págs. 552-554;

Referencia 9: Michihiro KASAHARA y 2 más, Saishin Igaku, 1996.1, Vol. 51, N° 1, págs. 84-90;

Referencia 10: Tomofusa TSUCHIYA y 1 más, Nippon Rinsho, 1997.8, Vol. 55, N° 8, págs. 2131-2139;

Referencia 11: Yoshikatsu KANAI, Kidney and Dialysis, 1998.12, Vol. 45, edición extra, págs. 232-237;

Referencia 12: E. Turk y 4 más, Nature, 1991. 3, Vol. 350, págs. 354-356;

Referencia 13: Y. Fujita y 5 más, Diabetología, 1998, Vol. 41, págs. 1459-1466;

Referencia 14: J. Dyer y 5 más, Biochemical Society Transactions, 1997, Vol. 25, pág. 479S;

Referencia 15: J. Dyer y 4 más, American Journal of Physiology, 2002.2, Vol. 282, N° 2, págs. G241-G248

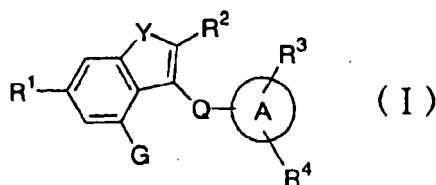
Descripción de la invención

Los autores de la presente invención han estudiado seriamente encontrar compuestos que tengan una actividad inhibidora en el SGLT humano. Como resultado, se ha encontrado que determinados derivados heterocíclicos condensados, representados por la siguiente fórmula general (I), muestran una actividad inhibidora en el SGLT1 y/o SGLT2 humano y que son excelentes agentes que tienen actividad inhibidora en el aumento del nivel de glucosa en sangre o disminuyendo el nivel de glucosa en sangre, como se demuestra a continuación, formando de esta manera la base de la presente invención.

La presente invención proporciona nuevos compuestos que muestran una actividad inhibidora en el SGLT humano, composiciones farmacéuticas que los contienen y sus usos farmacéuticos.

Es decir, la presente invención se refiere a

[1] un derivado heterocíclico condensado representado por la siguiente fórmula general (I):



en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di(alquilo C₁₋₆)amino, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo halo(alquilo C₁₋₆), un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alcoxi C₁₋₆), un grupo mono o di[hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]amino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇, un grupo carbamoilo o un grupo carbamoilo(alquilo C₁₋₆);

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquenoilo

C₂₋₆, un grupo alquilio C₁₋₆, un grupo alquenil C₂₋₆, un grupo halo(alquilo C₁₋₆), un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo halo(alquiltio C₁₋₆), un grupo hidroxil(alquilo C₁₋₆), a hidroxil(alquenil C₂₋₆), un grupo hidroxil(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxil(alquiltio C₁₋₆), un grupo carboxil, un grupo carboxil(alquilo C₁₋₆), un grupo carboxil(alquenil C₂₋₆), un grupo carboxil(alcoxi C₁₋₆), un grupo carboxil(alquiltio C₁₋₆), un grupo alcocixarbonilo C₂₋₇, un grupo alcocixarbonil C₂₋₇-(alquilo C₁₋₆) sustituido, un grupo alcocixarbonil C₂₋₇-(C₂₋₆ alquenil) sustituido, un grupo alcocixarbonil C₂₋₇-(alcoxi C₁₋₆) sustituido, un grupo alcocixarbonil C₂₋₇-(alquiltio C₁₋₆) sustituido, un grupo alquilsulfonil C₁₋₆, un grupo alquilsulfonil C₁₋₆, -U-V-W-N(R^S)-Z o cualquiera de los siguientes sustituyentes (i) a (xxviii) que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α en el anillo;

(i) un grupo arilo C₆₋₁₀, (ii) aril C₆₋₁₀-O-, (iii) aril C₆₋₁₀-S-, (iv) un grupo aril C₆₋₁₀-(alquilo C₁₋₆) sustituido, (v) un grupo aril C₆₋₁₀-(alcoxi C₁₋₆) sustituido, (vi) un grupo aril C₆₋₁₀-(alquiltio C₁₋₆) sustituido, (vii) un grupo heteroarilo, (viii) heteroaril-O-, (ix) heteroaril-S-, (x) un grupo heteroaril(alquilo C₁₋₆), (xi) un grupo heteroaril(alcoxi C₁₋₆), (xii) un grupo heteroaril (alquiltio C₁₋₆), (xiii) un grupo cicloalquilo C₃₋₇, (xiv) cicloalquilo C₃₋₇-O-, (xv) cicloalquilo C₃₋₇-S-, (xvi) un grupo cicloalquilo C₃₋₇-(alquilo C₁₋₆) sustituido, (xvii) un grupo cicloalquilo C₃₋₇-(alcoxi C₁₋₆), (xviii) un grupo cicloalquilo C₃₋₇-(alquiltio C₁₋₆), (xix) un grupo heterocicloalquilo, (xx) heterocicloalquilo-O-, (xxi) heterocicloalquilo-S-, (xxii) un grupo heterocicloalquilo(alquilo C₁₋₆), (xxiii) un grupo heterocicloalquilo(alcoxi C₁₋₆), (xxiv) un grupo heterocicloalquilo(alquiltio C₁₋₆), (xxv) un grupo amino cíclico aromático, (xxvi) un grupo amino cíclico aromático(alquilo C₁₋₆) o (xxvii) un grupo amino cíclico aromático (alcoxi C₁₋₆), (xxviii) un grupo amino cíclico aromático(alquiltio C₁₋₆),

U representa -O-, -S- o un enlace sencillo y con la condición de que al menos uno de V y W no sea un enlace sencillo, cuando U es -O- o -S-);

V representa un grupo alquilenil C₁₋₆ que puede tener un grupo hidroxil, un grupo alquenileno C₂₋₆ o un enlace sencillo;

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

Z representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcocixarbonilo C₂₋₇, un grupo aril C₆₋₁₀-(alcocixarbonilo C₂₋₇) sustituido, un grupo formilo, -R^A, -COR^B, -SO₂R^B, -CON(^CR)^D, -CSN(R^C)R^D, -SO₂NHR^A o -C(=NR^E)N(R^F)R^G; R^S, R^A, R^C y R^D representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxix) a (xxxii) que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

(xxix) un grupo arilo C₆₋₁₀, (xxx) un grupo heteroarilo, (xxxi) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o (xxxii) un grupo heterocicloalquilo

o ambos de Z y R^S se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

o ambos de R^C y R^D se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

R^B representa un grupo alcocixarbonilo C₂₋₇, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₀, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxiii) a (xxxvi) que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

(xxxiii) un grupo arilo C₆₋₁₀, (xxxiv) un grupo heteroarilo, (xxxv) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o (xxxvi) un grupo heterocicloalquilo,

R^E, R^F y R^G representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo acilo C₂₋₇, un grupo C₂₋₇ alcocixarbonilo, un grupo aril C₆₋₁₀-(alcocixarbonilo C₂₋₇) sustituido, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonil C₁₋₆, un grupo sulfamoilo, un grupo carbamimidoilo o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β ;

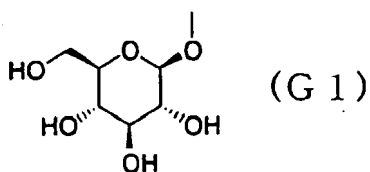
o ambos de R^E y R^F están unidos entre sí para formar un grupo etileno;

o ambos de R^F y R^G se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

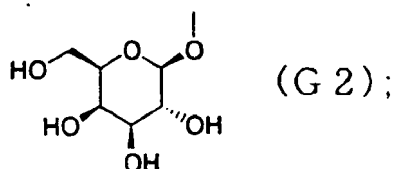
Y representa -O-, -S- o -NH- que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo halo(alquilo C₁₋₆); Q representa -alquilenil C₁₋₆-, -alquenileno C₂₋₆-, -alquilenil C₁₋₆-O-, -alquilenil C₁₋₆-S-, -O-alquilenil C₁₋₆-, -S-alquilenil C₁₋₆-, -alquilenil C₁₋₆-O-alquilenil C₁₋₆- o -alquilenil C₁₋₆-S-alquilenil C₁₋₆-;

el anillo A representa un grupo C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo;

G representa un grupo representado por la fórmula:



o una fórmula:



[grupo de sustituyentes α]

5 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo halo(alquilo C₁₋₆), un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(alquilo C₁₋₆) sustituido, un grupo hidroxilo(alcoxi C₁₋₆), un grupo amino(alquilo C₁₋₆), un grupo amino(alcoxi C₁₋₆), un grupo mono o di(alquilo C₁₋₆), un grupo mono o di[hidroxilo(alquil C₁₋₆)]amino, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆-(alquilo C₁₋₆) sustituido, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇, un grupo sulfamoilo y -CON(R^H)R^I

[grupo de sustituyentes β]

10 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilitio C₁₋₆, un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo halo(alquilitio C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alquilitio C₁₋₆), un grupo amino(alcoxi C₁₋₆), un grupo amino(alquilitio C₁₋₆), un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo mono o di [hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]amino, un grupo ureido un grupo sulfamida, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)ureido, un grupo mono o di[hidroxilo(alquil C₁₋₆)]ureido, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)sulfamida, un grupo mono o di[hidroxilo(alquil C₁₋₆)]-sulfamida, un grupo acilamino C₂₋₇, un grupo amino(acilamino C₂₋₇), un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo carbamoilo(alquilsulfonilamino C₁₋₆), un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇, -CON(R^H)R^I, y cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxvii) a (xxxviii) que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo anterior de sustituyentes α en el anillo;

25 (xxxvii) un grupo arilo C₆₋₁₀, (xxxviii) aril C₆₋₁₀-O-, (xxxix) un grupo aril C₆₋₁₀-(alcoxi C₁₋₆) sustituido, (xxxx) un grupo aril C₆₋₁₀-(alquilitio C₁₋₆)sustituido, (xxxxi) un grupo heteroarilo, (xxxii) heteroaril-O-, (xxxiii) un grupo cicloalquilo C₃₋₇, (xxxiv) cicloalquil C₃₋₇-O-, (xxxv) un grupo heterocicloalquilo, (xxxvi) heterocicloalquil-O-, (xxxvii) un grupo amino cíclico alifático o (xxxviii) un grupo amino cíclico aromático

R^H y R^I representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes γ ;

30 o ambos de R^H y R^I se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes δ ;

[grupo de sustituyentes γ]

35 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo (alcoxi C₁₋₆), un grupo amino(alcoxi C₁₋₆), un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo mono o di[hidroxilo (alquilo C₁₋₆)]amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)ureido, un grupo mono o di[hidroxilo(alquil C₁₋₆)]ureido, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)sulfamida, un grupo mono o di[hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]-sulfamida, un grupo acilamino C₂₋₇, un grupo amino(acilamino C₂₋₇), un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo carbamoilo(alquilsulfonilamino C₁₋₆), un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ y -CON(R^J)R^K

[grupo de sustituyentes δ]

40 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo C₁₋₆, un grupo halo(alquilo C₁₋₆), un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(alquilo C₁₋₆) sustituido, un grupo hidroxilo(alcoxi C₁₋₆), un grupo amino(alquilo C₁₋₆), un grupo amino(alcoxi C₁₋₆), un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo mono o di[hidroxilo (alquil C₁₋₆)]amino, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)sustituido, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇, un grupo sulfamoilo y -CON(R^J)R^K

R^J y R^K representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ y un grupo carbamoilo;

50 o ambos de R^J y R^K se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇, un grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(alquilo C₁₋₆) sustituido y un grupo carbamoilo; o una sal farmacéuticamente

aceptable de los mismos;

o un profármaco de los mismos, en el que dicho profármaco se prepara introduciendo un grupo que forma un profármaco en uno cualquiera o más grupos hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (I), en la que dicho grupo que forma un profármaco se selecciona entre un grupo acilo C₂₋₇, un grupo alcoxi C₁₋₆-(acilo C₂₋₇) sustituido, un grupo alcocarbonil C₂₋₇-(acilo C₂₋₇) sustituido, un grupo alcocarbonilo C₂₋₇ y un grupo alcoxi C₁₋₆-(alcocarbonilo C₂₋₇) sustituido;

[2] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el [1] anterior, en el que R² representa un átomo de hidrógeno; Y representa -O-, -S- o -NH-; Q representa un grupo etileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo;

[3] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en [1] o [2] anterior, en el que el anillo A representa un grupo obtenido a partir de un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina o un anillo de piridazina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo;

[4] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en [3] anterior, en el que el anillo A representa un grupo fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo;

[5] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en [3] anterior, en el que el anillo A representa un grupo piridilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

[6] una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en uno cualquiera de [1] - [5] anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo;

[7] un inhibidor del SGLT humano que comprende, como ingrediente activo, un derivado heterocíclico condensado, como se describe en cualquiera de los puntos [1]-[5] anteriores, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable;

[8] un inhibidor del SGLT1 y/o SGLT2 humano, que comprende, como ingrediente activo, un derivado heterocíclico condensado, como se describe en cualquiera de los puntos [1]-[5] anteriores, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable;

[9] un inhibidor del SGLT humano, como se describe en el punto [7] u [8] anterior, que es un agente para la inhibición de la hiperglucemia postpandrial;

[10] un inhibidor del SGLT humano, como se describe en el punto [7] u [8] anterior, que es un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia;

[11] un inhibidor del SGLT humano, como se describe en el punto [10] anterior, en el que la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo consiste en diabetes, tolerancia alterada a glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota;

[12] un inhibidor del SGLT humano, como se describe en el punto [7] u [8] anterior, que es un agente para la inhibición, en un sujeto con diabetes, del avance de la tolerancia alterada a glucosa;

[13] una composición farmacéutica, como se describe en el punto [6] anterior, en la que la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida;

[14] un inhibidor del SGLT humano, como se describe en cualquiera de los puntos [7] - [12] anteriores, en el que la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida;

[15] un derivado heterocíclico condensado, como se describe en cualquiera de los puntos [1] - [5] anteriores, o una sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para la inhibición de hiperglucemia postpandrial;

[16] un derivado heterocíclico condensado, como se describe en cualquiera de los puntos [1] - [5] anteriores, o una sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia;

[17] un derivado heterocíclico condensado, como se describe en cualquiera de los puntos [1] - [5] anteriores, o una sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a glucosa en la diabetes;

[18] un uso de un derivado heterocíclico condensado, como se describe en cualquiera de los puntos [1] - [5] anteriores, o una sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica para la inhibición de hiperglucemia postpandrial;

[19] un uso de un derivado heterocíclico condensado, como se describe en cualquiera de los puntos [1] - [5] anteriores, o una sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia;

[20] un uso como se describe en los puntos [16] ó [19] anteriores, en el que la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, tolerancia alterada a glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota;

[21] un uso de un derivado heterocíclico condensado, como se describe en cualquiera de los puntos [1] - [5] anteriores, o una sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a glucosa en un sujeto con diabetes.

[22] una composición farmacéutica, como se describe en el punto [6] anterior, que comprende la combinación al

menos con un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, una insulina o un análogo de insulina, un antagonista de receptores de glucagón, un estimulante receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un péptido 1 similar a glucagón, un análogo del péptido 1 similar a glucagón, un agonista del péptido 1 similar a glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de la transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida unida a α N-acetilada, factor-I de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoctamol, sulodexida, Y-128, antiarreicos, purgantes, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado del ácido fibrótico, un agonista de β_3 -adrenoceptores, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un potenciador de receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un sequestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransporte de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor neutro de endopeptidasa, un antagonista de receptores de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un agonista de receptores de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatante, un agente bloqueante simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista de α_2 -adrenoceptores, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y alcalinizador urinario.

[23] un inhibidor del SGLT humano, como se describe en un cualquiera de los puntos [7]-[12] anteriores, que comprende la combinación al menos con un miembro seleccionado del grupo de agentes descritos en el punto [22] anterior.

[24] un uso, como se describe en cualquiera de los puntos [15] - [21] anteriores, que comprende la combinación al menos con un miembro seleccionado del grupo de agentes descritos en el punto [22] anterior

En la presente invención, la expresión "grupo alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo o un grupo hexilo; la expresión "grupo alquileo C₁₋₆" o "-alquileo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo propileno o un grupo 1,1-dimetiletileno; y la expresión "grupo alquileo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo propileno o un grupo 1,1-dimetiletileno. La expresión "grupo hidroxialquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo hidroxilo; la expresión "grupo aminoalquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo amino, tal como, por ejemplo, un grupo aminometilo o un grupo 2-aminoetilo; la expresión "grupo carbamoilalquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo carbamoilo; la expresión "grupo carboxialquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo carboxilo.

La expresión "grupo alcoxilalquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alcoxilalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo terc-pentiloxi o un grupo hexiloxi; la expresión "grupo hidroxialcoxilalquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alcoxilalquilo C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo hidroxilo; la expresión "grupo carboxialcoxilalquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alcoxilalquilo C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo carboxilo; y la expresión "grupo aminoalcoxilalquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alcoxilalquilo C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo amino. La expresión "grupo alquiltio C₁₋₆" se refiere a un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo terc-pentiltio o un grupo hexiltio; la expresión "grupo hidroxialquiltio C₁₋₆" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo hidroxilo; la expresión "grupo carboxialquiltio C₁₋₆" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo carboxilo; la expresión "grupo aminoalquiltio C₁₋₆" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo amino.

La expresión "grupo alqueno C₂₋₆" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo o un grupo 2-metilalilo; la expresión "grupo alqueno C₂₋₆" o "-alqueno C₂₋₆" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como,

por ejemplo, un grupo vinileno o un grupo propenileno; la expresión "grupo alquenileno C₂₋₄" se refiere a un grupo alquenileno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo vinileno o un grupo propenileno; la expresión "grupo hidroxil(alquenilo C₂₋₆)" se refiere al grupo alquenilo C₂₋₆ anterior sustituido con un grupo hidroxil; la expresión "grupo carboxil(alquenilo C₂₋₆)" se refiere al grupo alquenilo C₂₋₆ anterior sustituido con un grupo carboxil; la expresión "grupo alquenilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo o un grupo 2-metilalilo; la expresión "grupo alqueno C₂₋₆" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo o un grupo 2-metilalilo; y la expresión "grupo alquino C₂₋₆" se refiere a un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo etino o un grupo 2-propino.

La expresión "grupo mono o di(alquilo C₁₋₆)amino" se refiere a un grupo amino monosustituido con el grupo alquilo C₁₋₆ anterior o disustituido con grupos alquilo C₁₋₆ iguales o diferentes como se han definido anteriormente; la expresión "grupo mono o di[hidroxi(alquilo C₁₋₆)]amino" se refiere a un grupo amino monosustituido con el grupo hidroxil(alquilo C₁₋₆) anterior o disustituido con cualquiera de los grupos hidroxil(alquilo C₁₋₆) anteriores; la expresión "grupo mono o di(alquilo C₁₋₆)ureido" se refiere a un grupo ureido monosustituido con el grupo alquilo C₁₋₆ anterior o disustituido con cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ anteriores; la expresión "grupo mono o di[hidroxi(alquilo C₁₋₆)]ureido" se refiere a un grupo ureido mono-sustituido con el grupo hidroxil(alquilo C₁₋₆) anterior o disustituido con cualquiera de los grupos hidroxil(alquilo C₁₋₆) anteriores; la expresión "grupo mono o di(alquilo C₁₋₆)sulfamida" se refiere a un grupo sulfamida monosustituido con el grupo alquilo C₁₋₆ anterior o disustituido con cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ anteriores como se ha definido anteriormente; la expresión "grupo mono o di[hidroxi(alquilo C₁₋₆)]sulfamida" se refiere a un grupo sulfamida monosustituido con el grupo hidroxil(alquilo C₁₋₆) anterior o disustituido con cualquiera de los grupos hidroxil(alquilo C₁₋₆) anteriores como se ha definido anteriormente; la expresión "grupo acilo C₂₋₇" se refiere a un grupo acilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo pivaloilo o un grupo hexanoilo; la expresión "grupo acilamino C₂₋₇" se refiere a un grupo amino sustituido con el grupo acilo C₂₋₇ anterior; y la expresión "grupo amino(acilamino C₂₋₇)" se refiere al grupo acilamino C₂₋₇ anterior sustituido con un grupo amino, tal como, por ejemplo, un grupo 2-aminoacetilamino o un grupo 3-aminopropionilamino. La expresión "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo; la expresión "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metanosulfonilo o un grupo etanosulfonilo; la expresión "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆" se refiere a un grupo amino sustituido con el grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ anterior; la expresión "grupo carbamoil(alquilsulfonilamino C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo carbamoilo, tal como, por ejemplo, un grupo carbamoilmetanosulfonilamino; y la expresión "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆-(alquilo C₁₋₆) sustituido" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ anterior.

La expresión "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; la expresión "grupo halo(alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con cualquiera de 1 a 3 átomos de halógeno, como se ha definido anteriormente; la expresión "grupo halo(alcoxi C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido con cualquiera de 1 a 3 átomos de halógeno como se ha definido anteriormente; y la expresión "grupo halo(alquiltio C₁₋₆)" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con cualquiera de 1 a 3 átomos de halógeno como se ha definido anteriormente. La expresión "grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo pentiloxycarbonilo, un grupo isopentiloxycarbonilo, un grupo neopentiloxycarbonilo, un grupo terc-pentiloxycarbonilo o un grupo hexiloxycarbonilo; la expresión "grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(alcoxi C₁₋₆) sustituido" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(alquiltio C₁₋₆) sustituido" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior; y la expresión "grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(alquenilo C₂₋₆) sustituido" se refiere al grupo alquenilo C₂₋₆ anterior sustituido con el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior.

La expresión "grupo cicloalquilo C₃₋₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo; la expresión "grupo cicloalquilo C₃₋₇-(alquilo C₁₋₆) sustituido" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo cicloalquilo C₃₋₇ anterior; la expresión "grupo cicloalquilo C₃₋₇-(alcoxi C₁₋₆) sustituido" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo cicloalquilo C₃₋₇ anterior; y la expresión "grupo cicloalquilo C₃₋₇-(alquiltio C₁₋₆) sustituido" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo cicloalquilo C₃₋₇ anterior. La expresión "grupo heterocicloalquilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros que contiene cualquiera de 1 ó 2 heteroátomos distintos de la posición de enlace, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se obtiene a partir de, por ejemplo, morfolina, tiomorfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, oxazolina, piperidina, piperazina, pirazolidina, pirrolina o imidazolina, o un grupo heterocíclico

5 alifático de 5 ó 6 miembros condensado con un heterociclo alifático de 6 miembros que contiene cualquiera de 1 ó 2 heteroátomos distintos de la posición de enlace, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se obtiene a partir de, por ejemplo, indolina, isoindolina, tetrahidroindolina, tetrahidroisoindolina, hexahidroindolina o hexahidroisoindolina. La expresión "grupo heterocicloalquil(alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo heterocicloalquilo anterior; la expresión "grupo heterocicloalquil(alcoxi C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo heterocicloalquilo anterior; y la expresión "grupo heterocicloalquil(alquiltio C₁₋₆)" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo heterocicloalquilo anterior.

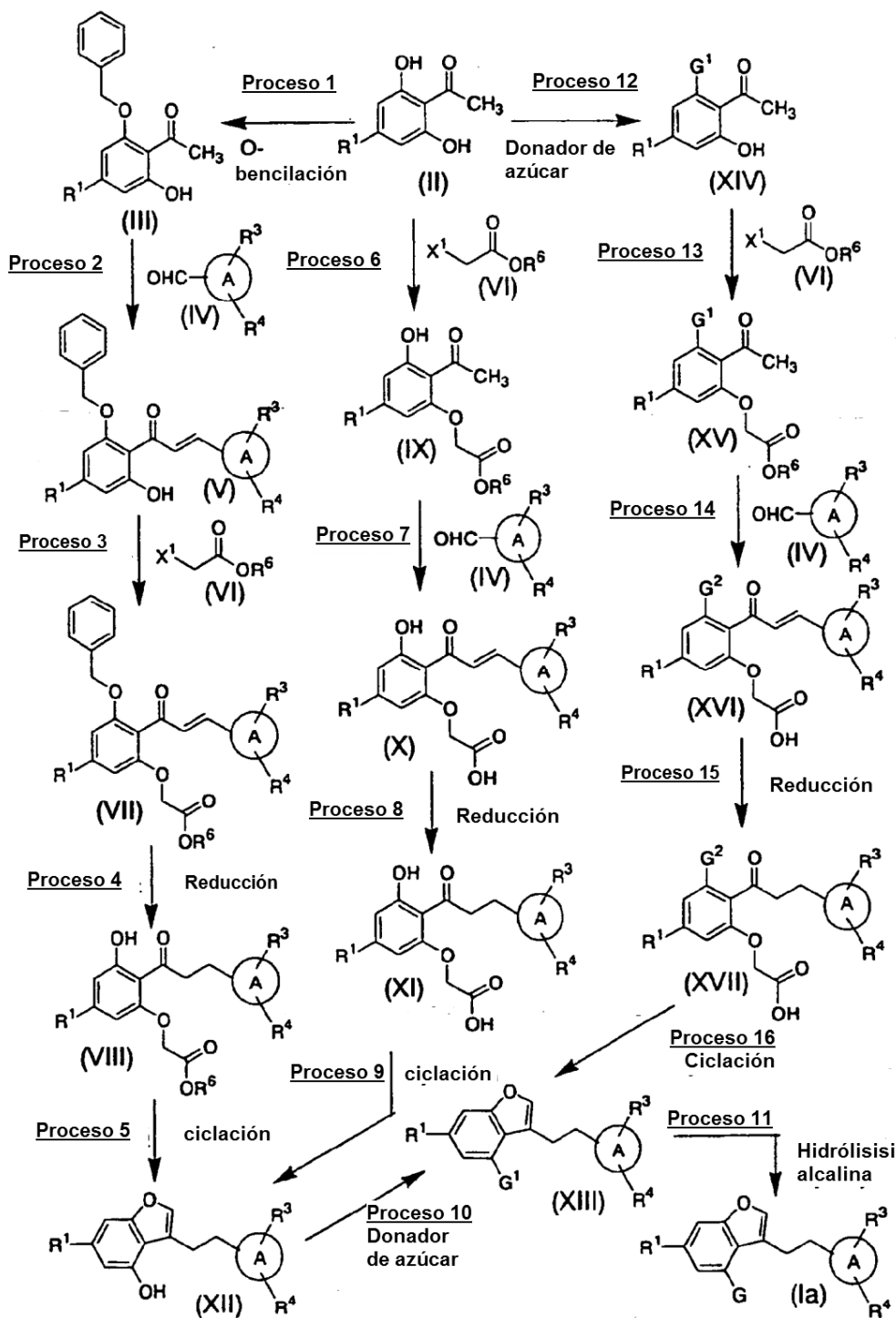
10 La expresión "grupo arilo C₆₋₁₀" o "aril C₆₋₁₀" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico aromático que tiene 6 ó 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo naftilo; la expresión "grupo aril C₆₋₁₀-(alquil C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo arilo C₆₋₁₀ anterior; la expresión "grupo aril C₆₋₁₀-(alcoxi C₁₋₆) sustituido" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo arilo C₆₋₁₀ anterior; y la expresión "grupo aril C₆₋₁₀-(alquiltio C₁₋₆) sustituido" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo arilo C₆₋₁₀ anterior. La expresión "grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₀" se refiere a un grupo sulfonilamino que tiene el grupo arilo C₆₋₁₀ anterior, tal como, por ejemplo, un grupo bencenosulfonilamino; la expresión "grupo aril C₆₋₁₀-(alcoxicarbonilo C₂₋₇) sustituido" se refiere al grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇ anterior sustituido con el grupo arilo C₆₋₁₀ anterior; y la expresión "grupo heteroarilo" o "heteroaril-" se refiere a un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos distintos de la posición de enlace, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se obtiene a partir de, por ejemplo, tiazol, oxazol, isotiazol, isooxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, tiofeno, furano, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiodiazol, tetrazol o furazano, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros condensado con un heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos distintos de la posición de enlace, seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se obtiene a partir de, por ejemplo, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzooxazol, benzotiazol, indazol, benzoimidazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, indolizina, naftiridina o pteridina. La expresión "grupo heteroaril(alquil C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo heteroarilo anterior; y la expresión " grupo heteroarilo (alcoxi C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo heteroarilo anterior; la expresión "grupo heteroarilo(alquiltio C₁₋₆)" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo heteroarilo anterior.

La expresión "grupo amino cíclico alifático" se refiere a un grupo amino cíclico alifático de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno en la posición de enlace seleccionado entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y átomo de nitrógeno en el anillo, tal como, por ejemplo, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo 1-aziridinilo, un grupo 1-azetidínilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo 1-imidazolidinilo, un grupo 1-piperazinilo o un grupo pirazolidinilo; la expresión " grupo amino cíclico aromático" se refiere a un grupo amino cíclico aromático de 5 miembros que puede contener de 1 a 3 átomos de nitrógeno distintos del átomo de nitrógeno en la posición de enlace, tal como, por ejemplo, un 1-imidazolilo, el átomo de nitrógeno en la posición de enlace, tal como por ejemplo, un grupo 1-imidazolilo, un grupo 1-pirrolilo, un grupo pirazolilo o un grupo 1-tetrazolilo; la expresión " grupo amino cíclico aromático(alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo amino cíclico aromático anterior; la expresión "grupo amino cíclico aromático (alcoxi C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo amino cíclico aromático anterior; y la expresión " grupo amino cíclico aromático(alquiltio C₁₋₆)" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido con el grupo amino cíclico aromático anterior.

La expresión " grupo protector hidroxil" se refiere a un grupo protector hidroxil usado en síntesis orgánicas generales tales como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo o un grupo alilo; la expresión "grupo protector amino" se refiere a un grupo protector amino usado en síntesis orgánicas generales, tales como, por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo; y la expresión "grupo protector carboxil" se refiere a un grupo protector carboxil usado en síntesis orgánica general, tal como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butildimetilsililo o un grupo alilo. El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se convierte en un derivado heterocíclico condensado representado por la fórmula general anterior (I) como una forma activa del mismo *in vivo*.

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos o procedimientos análogos de los mismos, u otros procedimientos que se describen en procedimientos bibliográficos o análogos de los mismos.

En la presente invención, por ejemplo, un compuesto en el que R² es un átomo de hidrógeno; Y es -O-; y Q es un grupo etileno puede prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos de los procesos 1 a 16:



en la que G¹ representa la G anterior en la que cualquiera de los grupos hidroxilo de la misma está protegido; G² representa la G anterior en la que cualquiera de los grupos hidroxilo de la misma puede estar protegido; R⁶ representa un grupo metilo o un grupo etilo; X¹ representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno; y R¹, R³, R⁴, G y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y con la condición de que un compuesto que tenga un grupo protector, pueda usarse opcionalmente cuando exista un grupo hidroxilo, un grupo amino y/o un grupo carboxilo en cada compuesto.

Proceso 1

10

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (III) puede prepararse mediante O-benzylation de un derivado de fenol representado por la fórmula general anterior (II) usando cloruro de bencilo o bromuro de bencilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte. Como

disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, acetona o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

5

Proceso 2

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (V) puede prepararse sometiendo un derivado de cetona representado por la fórmula general anterior (III) a una reacción aldólica con un derivado de arilaldehído representado por la fórmula general anterior (IV) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, *n*-butanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

15

Proceso 3

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (VII) puede prepararse mediante O-alkilación de un derivado de fenol representado por la fórmula general anterior (V) usando un éster de haloacetato representado por la fórmula general anterior (VI) tal como, por ejemplo, bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo o cloroacetato de etilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, acetona, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 5 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

20

25

Proceso 4

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (VII) a hidrogenación catalítica para la reducción del doble enlace y retirada del grupo bencilo usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

30

35

Proceso 5

Un derivado de benzofurano representado por la fórmula general anterior (XII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIII) a ciclación, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico o terc-butóxido sódico en un disolvente inerte, opcionalmente 1) añadiendo agua y tratando la mezcla de reacción con hidróxido sódico o hidróxido potásico, y 2) tratando el compuesto obtenido en presencia de polvo de cobre en quinolina. Como disolvente usado en la ciclación, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, *n*-butanol, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

40

45

Proceso 6

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IX) puede prepararse mediante O-alkilación de un derivado de fenol representado por la fórmula general anterior (II) usando un éster de haloacetato representado por la fórmula general anterior (VI), tal como, por ejemplo, bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo o cloroacetato de etilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, acetona, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 5 días, variando en base a un material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

55

60

Proceso 7

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (X) puede prepararse sometiendo un derivado de cetona representado por la fórmula general anterior (IX) y un derivado de arilaldehído representado por la fórmula general anterior (IV) a reacción aldólica e hidrólisis al mismo tiempo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido potásico o hidróxido sódico, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, pueden ilustrarse por ejemplo,

65

metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

5 Proceso 8

10 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XI) pueden prepararse realizando una hidrogenación catalítica para reducir el doble enlace de un compuesto representado por la fórmula general anterior (X) usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, agua o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

15 Además, un compuesto representado por la fórmula general anterior (XI) también puede prepararse realizando hidrogenación para reducir el doble enlace de un compuesto representado por la fórmula general anterior (X) usando un reactivo, tal como, por ejemplo, trietilsilano en presencia de un catalizador de rodio, tal como, por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I), en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse benceno, tolueno o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 9

25 Un derivado de benzofurano representado por la fórmula general anterior (XII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XI) a ciclación, y opcionalmente a hidrólisis alcalina para desproteger su grupo hidroxilo acetilado en la reacción de ciclación, en presencia de acetato sódico y anhídrido acético, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la ciclación, por ejemplo, puede ilustrarse ácido acético. La temperatura de reacción es normalmente de 50 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción. Como disolvente usado en la hidrólisis alcalina, por ejemplo, pueden ilustrarse agua, metanol, etanol o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, por ejemplo, pueden ilustrarse hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 10

40 Un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (III) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XII) a glucosidación, usando un compuesto donador de azúcar, por ejemplo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranosal, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranosal, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranosal, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranosal, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranosal, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-galactopiranosal, 45 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranosal, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranosal, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranosal, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranosal, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranosal, 50 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranosal, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranosal o 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranosal, en presencia de un reactivo de activación, tal como, por ejemplo, complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, trifluorometanosulfonato de plata, cloruro de estaño (IV) cloruro o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden 55 ilustrarse diclorometano, tolueno, acetonitrilo, nitrometano, acetato de etilo, éter dietílico, cloroformo o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -30 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

60 Proceso 11

65 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ia) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (XIII) a hidrólisis alcalina para retirar el grupo protector. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, pueden usarse hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido

sódico. La temperatura es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 12

5 Un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (XIV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (II) a glucosidación usando un compuesto donador de azúcar, por ejemplo, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosilo, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- α -D-glucopiranosilo, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- α -D-galactopiranosilo, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosilo o bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-galactopiranosilo, en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como, por ejemplo, cloruro de bencil tri(n-butil)amonio, bromuro de bencil tri(n-butil)amonio o hidrógeno sulfato de tetra(n-butil)amonio y una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico o carbonato potásico, en un disolvente inerte hidratado. Como disolvente inerte usado, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, cloroforno, tolueno, benzotrifluoruro o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 13

20 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XV) puede prepararse mediante O-alkilación de un derivado de fenol representado por la fórmula general anterior (XIV), usando un éster de haloacetato representado por la fórmula general anterior (VI), tal como, por ejemplo, bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo o cloroacetato de etilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, acetona, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 5 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 14

30 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI) puede prepararse sometiendo un derivado de cetona representado por la fórmula general anterior (XV) y un derivado de arilaldehído representado por la fórmula general anterior (IV) a una reacción aldólica e hidrólisis al mismo tiempo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido potásico o hidróxido sódico, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, *n*-butanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 15

40 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVII) puede prepararse realizando hidrogenación catalítica para reducir el doble enlace de un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI) usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, agua o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

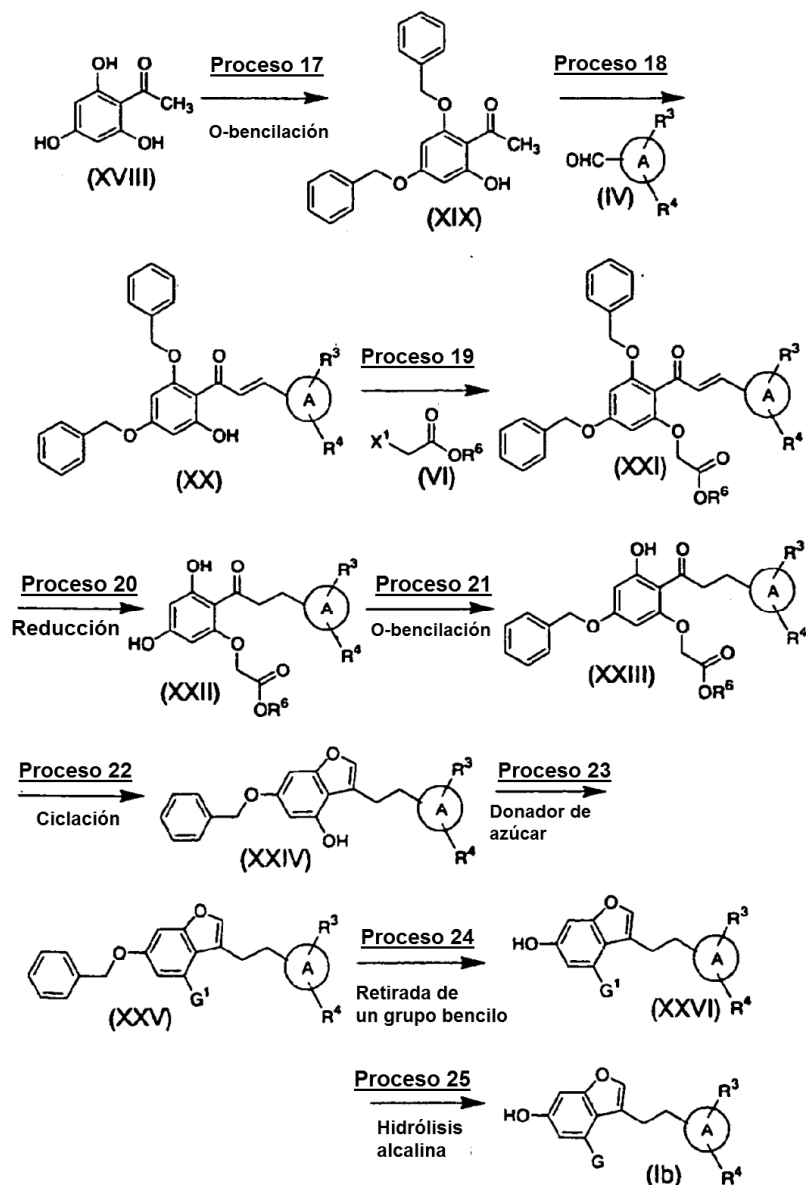
50 Además, un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVII) también puede prepararse realizando hidrogenación para reducir el doble enlace de un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI) usando un reactivo, tal como, por ejemplo, trietilsilano en presencia de un catalizador de rodio, tal como, por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I), en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse benceno, tolueno o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 16

60 Un derivado de benzofurano representado por la fórmula general anterior (XIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVII) a ciclación, en presencia de acetato sódico y anhídrido acético, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse ácido acético. La temperatura de reacción es normalmente de 50 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

65 De los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, un compuesto en el que R¹ es un grupo hidroxilo; R² es un átomo de hidrógeno; Y es -O-; y Q es un grupo etileno, puede prepararse de acuerdo

con los procedimientos de los siguientes procesos 17 a 25:



en los que R^3 , R^4 , R^6 , G, G^1 y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y con la condición de que un compuesto que tenga un grupo protector, pueda usarse opcionalmente cuando un grupo hidroxilo, un grupo amino y/o un grupo carboxi exista en cada compuesto.

Proceso 17

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIX) puede prepararse sometiendo a O-bencilación un derivado de fenol representado por la fórmula general anterior (XVIII), usando cloruro de bencilo o bromuro de bencilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, acetona o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 18

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XX) puede prepararse sometiendo un derivado de cetona representado por la fórmula general anterior (XIX) a una reacción aldólica con un derivado de arilaldehído representado por la fórmula general anterior (IV) en presencia de base, tal como, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico, en un disolvente

inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, tetrahidrofurano, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

5

Proceso 19

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXI) puede prepararse mediante O-alkilación de un derivado de fenol representado por la fórmula general anterior (XX) usando un éster de haloacetato representado por la fórmula general anterior (VI), tal como, por ejemplo, bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo o cloroacetato de etilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, acetona, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 5 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

10

15

Proceso 20

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXI) a hidrogenación catalítica para la reducción del doble enlace y retirada del grupo bencilo usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

20

25

Proceso 21

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIII) puede prepararse mediante O-bencilación de un derivado de fenol representado por la fórmula general anterior (XXII) usando cloruro de bencilo o bromuro de bencilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, acetona, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

30

35

Proceso 22

Un derivado de benzofurano representado por la fórmula general anterior (XXIV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIII) a ciclación en presencia de una base, tal como, por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico o terc-butóxido sódico en un disolvente inerte, opcionalmente 1) añadiendo agua y tratando la mezcla de reacción con hidróxido sódico o hidróxido potásico, and 2) tratando el compuesto obtenido en presencia de polvo de cobre en quinolina. Como disolvente usado en la ciclación, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

40

45

Proceso 23

Un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (XXV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIV) a glucosidación, usando un compuesto donador de azúcar, por ejemplo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranos, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranos, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranos, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranos, en presencia de un reactivo de activación, tal como,

50

55

60

65

o

- por ejemplo, complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, trifluorometanosulfonato de plata, cloruro de estaño (IV) o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, tolueno, acetonitrilo, nitrometano, acetato de etilo, éter dietílico, cloroformo o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -30 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

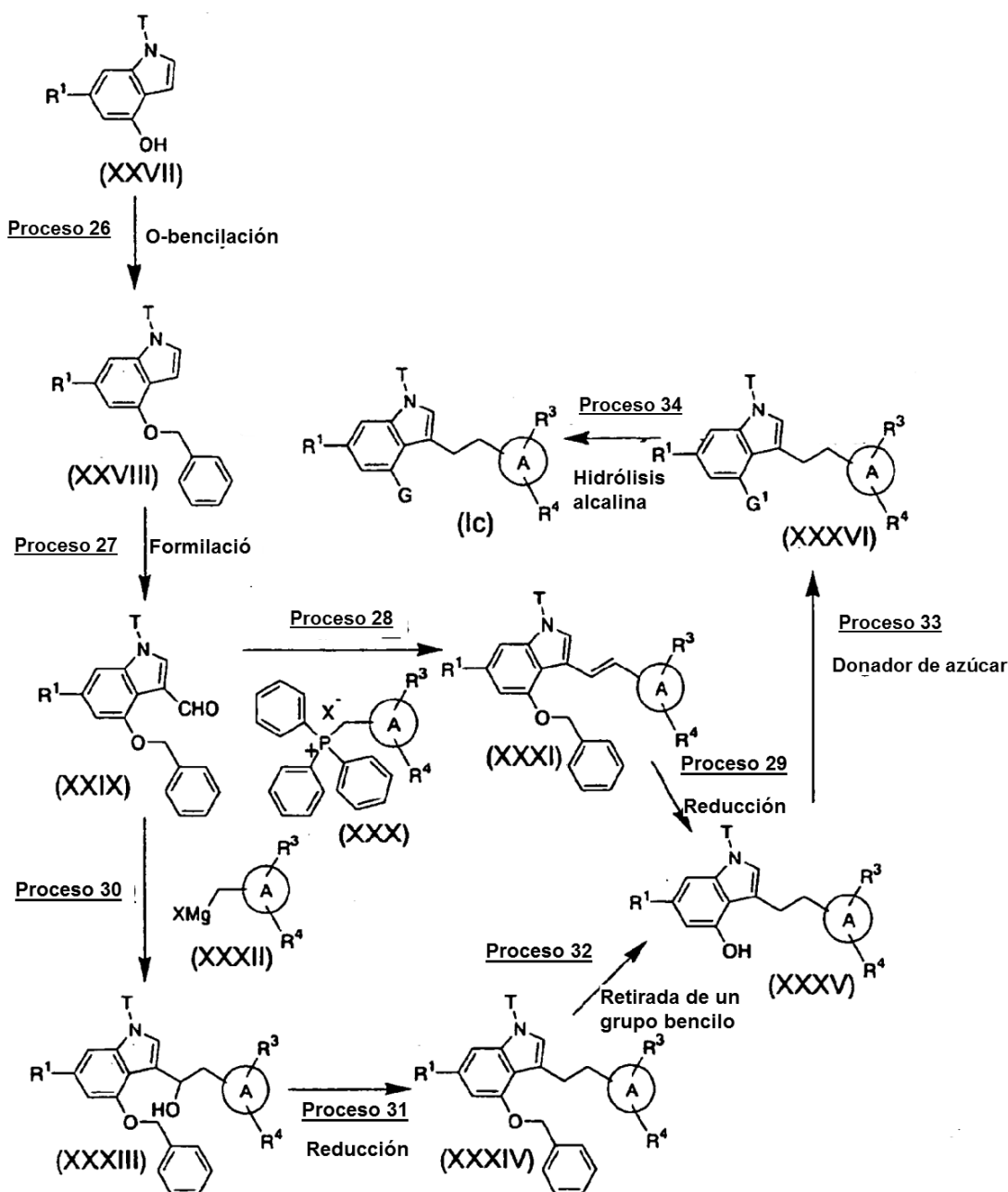
Proceso 24

- 10 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXV) a hidrogenación catalítica para retirar el grupo bencilo usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 25

- 20 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ib) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (XXVI) a hidrólisis alcalina para retirar el grupo protector. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, pueden usarse hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico. La temperatura es normalmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, un compuesto, en el que R² es un átomo de hidrógeno; Y es -NH-, que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo halo(alquilo C₁₋₆); y Q es un grupo etileno puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes procesos 26 a 34:



en los que T representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo halo (alquilo C₁₋₆); X representa un átomo de bromo, un átomo de cloro o un átomo de yodo; y R¹, R³, R⁴, G, G¹ y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y con la condición de que un compuesto que tenga un grupo protector, pueda usarse opcionalmente cuando un grupo hidroxilo, un grupo amino y/o un grupo carboxi exista en cada compuesto.

Proceso 26

- 10 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVIII) puede prepararse mediante O-benzylation de un derivado de fenol representado por la fórmula general anterior (XXVII) usando cloruro de bencilo o bromuro de bencilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse N,N-dimetilformamida, acetona o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 27

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIX) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVIII) a una reacción de Vilsmeier para introducir un grupo formilo usando oxiclورو de fósforo y N,N-dimetilformamida, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, pueden ilustrarse, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -20 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 28

Un compuesto de olefina representado por la fórmula general anterior (XXXI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIX) y una sal fosfonio representada por la fórmula general anterior (XXX) a reacción de Wittig en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, hidróxido sódico, terc-butóxido potásico, n-butillitio o terc-butillitio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, pueden ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -20 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 29

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXI) a hidrogenación catalítica para la reducción del doble enlace y retirada del grupo bencilo usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 30

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIX) a reacción de Grignard, usando un reactivo de Grignard representado por la fórmula general anterior (XXXII), en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse tetrahidrofurano, éter dietílico o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 31

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIII) a reducción, usando reactivos de reducción, tales como, por ejemplo, un complejo borano-tetrahidrofurano o complejo borano-sulfuro de dimetilo, en presencia de un aditivo, tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse tetrahidrofurano, éter dietílico o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 5 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Además, un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIV) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIII) a reducción usando un reactivo, tal como, por ejemplo, trietilsilano, en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, 1,2-dicloroetano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -20 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 5 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 32

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIV) a hidrogenación catalítica para retirar el grupo bencilo, usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 33

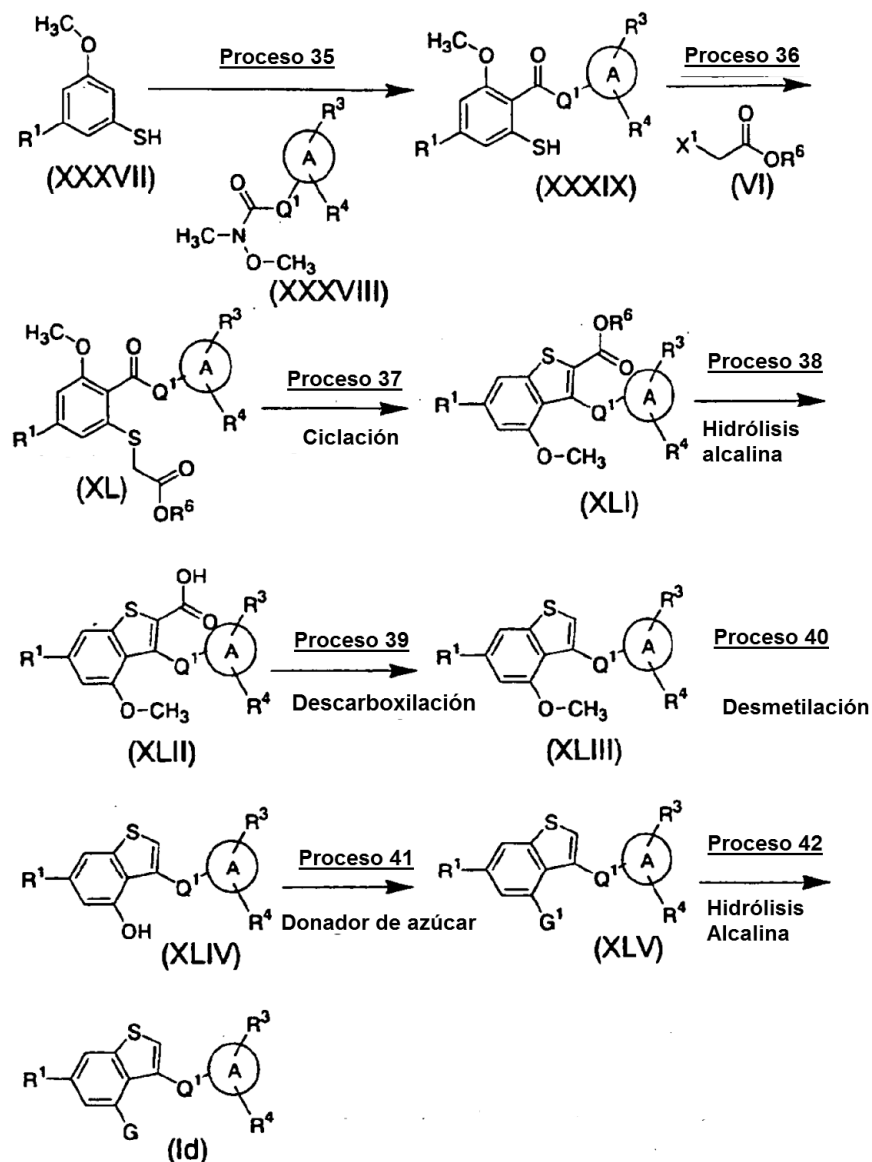
5 Un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (XXXVI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXV) a glucosidación, usando un compuesto donador de azúcar, por ejemplo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranososa, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranososa, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-galactopiranososa, 10 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetolmidoil- α -D-galactopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranososa, 15 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranososa o 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranososa, en presencia de un reactivo de activación, tal como, por ejemplo, boro, por ejemplo, complejo trifluoruro-éter dietílico, trifluorometanosulfonato de plata, cloruro de estaño (IV) o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, 20 pueden ilustrarse diclorometano, tolueno, acetonitrilo, nitrometano, acetato de etilo, éter dietílico, cloroformo o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -30 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

25

Proceso 34

30 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ic) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (XXXVI) a hidrólisis alcalina para retirar el grupo protector. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, pueden usarse hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico. La temperatura es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

35 De los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, un compuesto en el que R² es un átomo de hidrógeno; Y es -S-; y Q es -alquileo C₁₋₆-, -alquilenilo C₂₋₆-, -alquileo C₁₋₆-O-, -alquileo C₁₋₆-S-, -alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆- o -alquileo C₁₋₆-S-alquileo C₁₋₆- puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes procesos 35 a 42:



en los que Q¹ representa -alquileo C₁₋₆-, -alquilenilo C₂₋₆-, -alquileo C₁₋₆-O-, -alquileo C₁₋₆-S-, -alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆- o -alquileo C₁₋₆-S-alquileo C₁₋₆-; y R¹, R³, R⁴, R⁶, G, G¹, X¹ y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y con la condición de que un compuesto que tenga un grupo protector, pueda usarse opcionalmente cuando un grupo hidroxilo, un grupo amino y/o un grupo carboxilo exista en cada compuesto.

Proceso 35

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIX) puede prepararse tratando un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXVII), usando un reactivo de litación, tal como, por ejemplo, n-butililitio, sec-butililitio o terc-butililitio en presencia de un aditivo, tal como, por ejemplo, N,N,N'-tetrametilendiamina o triamida hexametilfosforosa, en un disolvente inerte, y añadiendo un derivado de amida representado por la fórmula general anterior (XXXVIII), en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse ciclohexano, n-hexano, tetrahydrofurano, éter dietílico o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura es normalmente de -20 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 36

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XL) puede prepararse mediante S-alquilación de un derivado de tiofenol representado por la fórmula general anterior (XXXIX), usando un éster de haloacetato representado por la fórmula general anterior (VI), tal como, por ejemplo, bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo o cloroacetato de etilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropil-etilamina, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse

diclorometano, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

5 Proceso 37

Un derivado de benzotiofeno representado por la fórmula general anterior (XLI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XL) a ciclación, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico o terc-butóxido sódico, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la ciclación, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

15 Proceso 38

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLI) a hidrólisis alcalina. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, pueden usarse hidróxido sódico o hidróxido potásico. La temperatura es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

25 Proceso 39

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLII) a descarboxilación, en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, polvo de cobre, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse quinolina. La temperatura es normalmente de 100 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

35 Proceso 40

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLIV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLIII) a desmetilación, en presencia de un reactivo, tal como, por ejemplo, tribromuro de boro o tricloruro de boro, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

40 Proceso 41

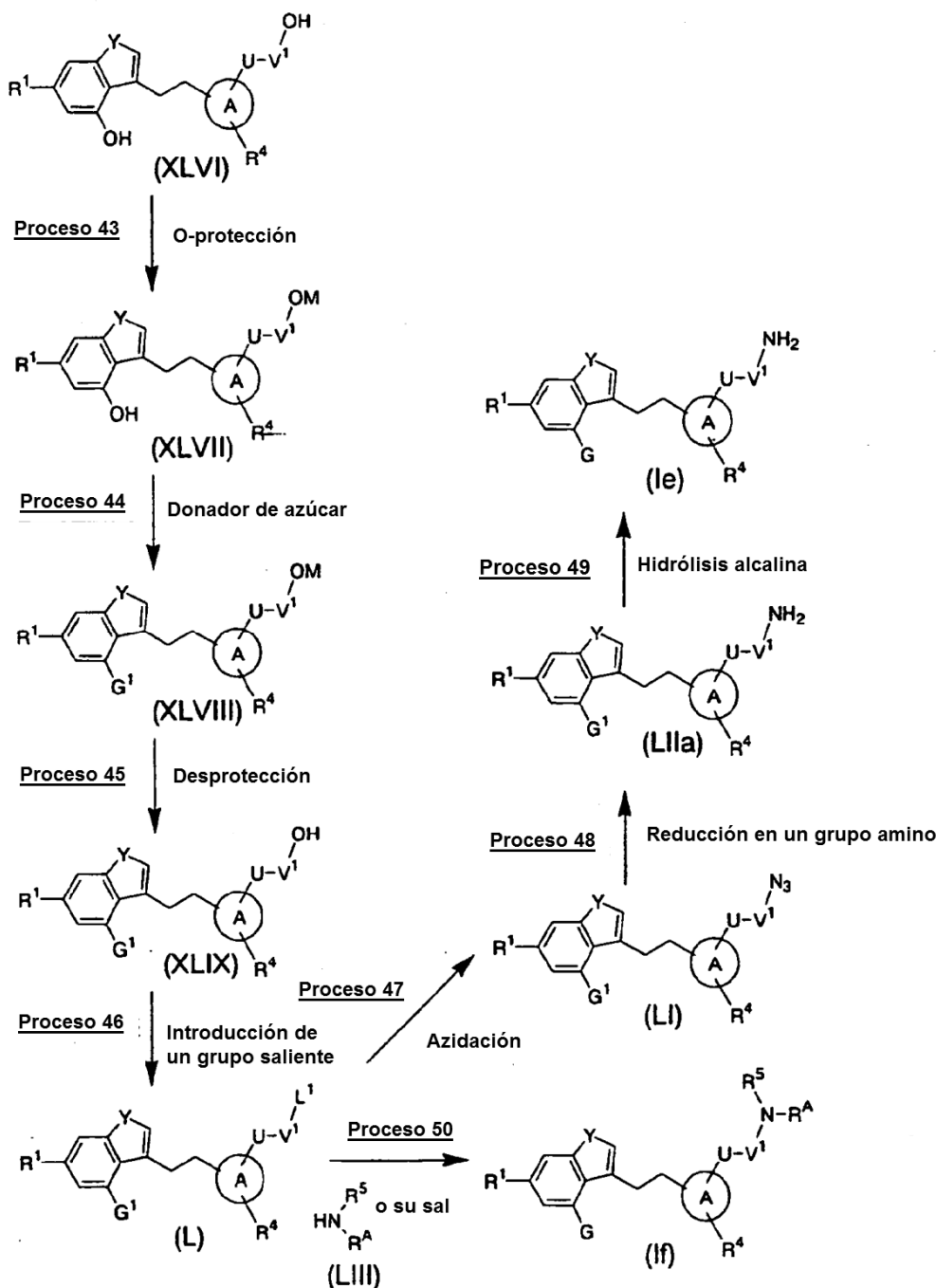
Un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (XLV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLIV) a glucosidación, usando un compuesto donador de azúcar, por ejemplo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranos, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranos, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranos, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranos, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranos, en presencia de un reactivo de activación, tal como, por ejemplo, complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, trifluorometanosulfonato de plata, cloruro de estaño (IV) o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, tolueno, acetonitrilo, nitrometano, acetato de etilo, éter dietílico, cloroformo o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -30 °C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

65

Proceso 42

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Id) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto glucosídico representado por la fórmula general (XLV) a hidrólisis alcalina para retirar el grupo protector.

- 5 Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, pueden usarse hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.
- 10 De los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, un compuesto en el que R² es un átomo de hidrógeno; Q es un grupo etileno; R³ es -U-V¹-N(R⁵)-R^A O =U-V¹-NH₂, en el que V¹ es un grupo alquileo C₁₋₆ que puede tener un grupo hidroxilo o un grupo alquilenilo C₂₋₆; R⁵, R^A y U tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes procesos 43 a 50:



15 en los que L¹ representa un grupo mesiloxi o un grupo tosiloxi; M representa un grupo dililo protector de hidroxilo; y R¹,

R⁴, R⁵, R^A, G, G¹, U, V¹, Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y con la condición de que un compuesto que tenga un grupo protector, pueda usarse opcionalmente cuando un grupo hidroxilo, un grupo amino y/o un grupo carboxi exista en cada compuesto.

5 Proceso 43

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLVI I) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLVI) a O-protección, usando un reactivo de sililación, tal como, por ejemplo, cloruro de terc-butildifenilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo, cloruro de triisopropilsililo o cloruro de trietilsililo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, imidazol, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte. Como disolvente, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0°C a temperatura ambiente y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

15 Proceso 44

Un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (XLVIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLVII) a glucosidación, usando un compuesto donador de azúcar, por ejemplo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil-β-D-glucopiranososa, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil-β-D-glucopiranososa, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil-α-D-galactopiranososa, 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-galactopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetoimidoil-β-D-galactopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil-α-D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil-β-D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil-α-D-galactopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-1-O-tricloroacetoimidoil-β-D-galactopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil-α-D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil-β-D-glucopiranososa, 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil-α-D-galactopiranososa o 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-O-tricloroacetoimidoil-β-D-galactopiranososa en presencia de un reactivo de activación, tal como, por ejemplo, complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, trifluorometanosulfonato de plata, cloruro de estaño (IV) o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, tolueno, acetonitrilo, nitrometano, acetato de etilo, éter dietílico, cloroformo o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -30 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

40 Proceso 45

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLIX) puede prepararse mediante desililación de un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLVIII) usando un reactivo, tal como, por ejemplo, fluoruro de tetra(*n*-butil)amonio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

50 Proceso 46

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (L) puede prepararse introduciendo un grupo saliente en un compuesto representado por la fórmula general anterior (XLIX), usando un cloruro de ácido, tal como, por ejemplo, cloruro de mesilo o cloruro de tosilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la reacción de introducción, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano o piridina. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura ambiente y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

60 Proceso 47

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (L) a azidación, usando un reactivo de azidación, tal como, por ejemplo, azida sódica, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la azidación, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, acetato de etilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metilpirrolidona, *N,N*-dimetilimidazolidinona, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la

temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 48

5 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LIIa) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LI) a hidrogenación catalítica, usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, pueden ilustrarse tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

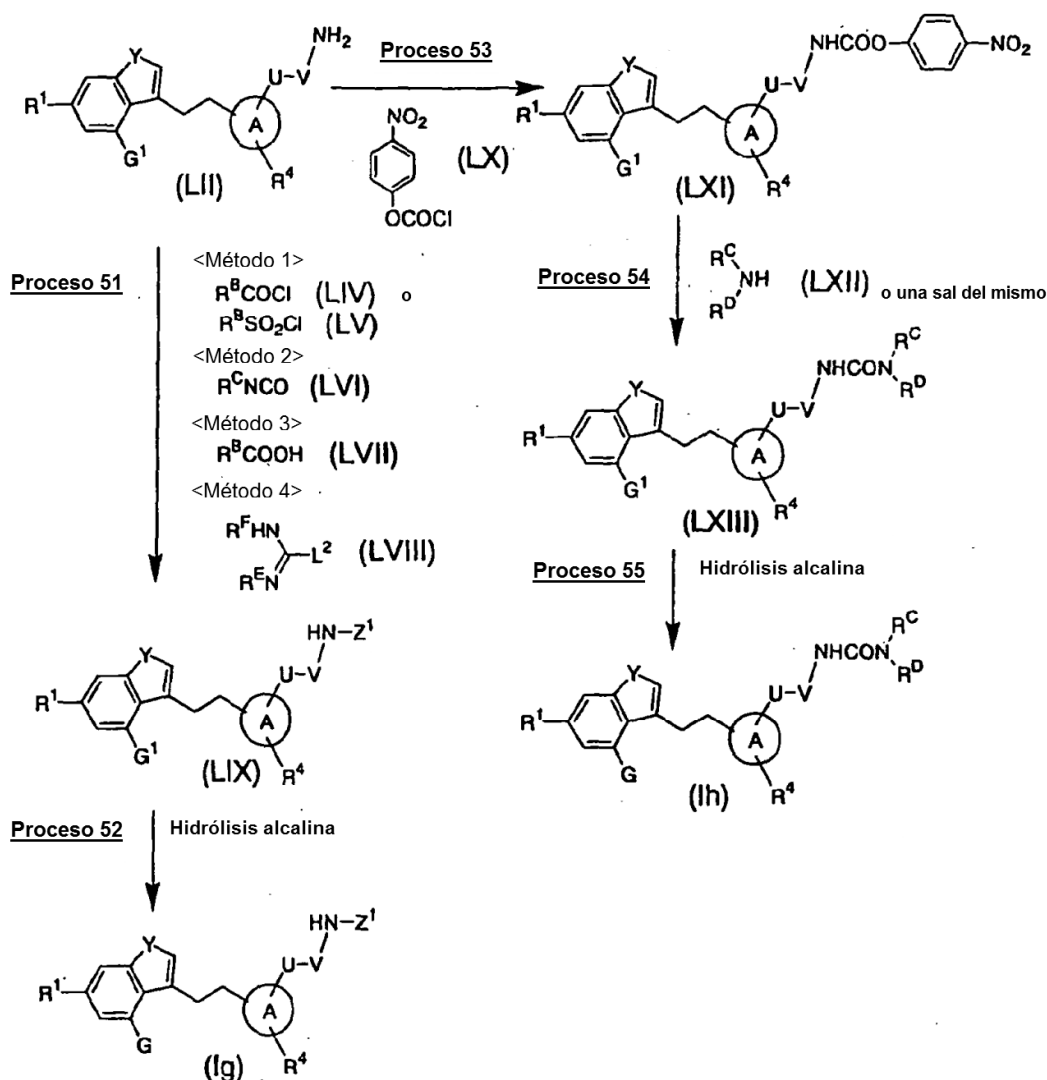
Proceso 49

15 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ie) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LIIa) a hidrólisis alcalina para retirar el grupo protector. Como disolvente usado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, por ejemplo, pueden ilustrarse hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, metilamina o dimetilamina. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 50

25 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (If) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (L) a condensación con un compuesto de amina representado por la fórmula general anterior (LIII) o una sal de los mismos en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, hidruro sódico, terc-butóxido potásico, carbonato potásico o carbonato de cesio y ocasionalmente añadiendo yoduro sódico, en un disolvente inerte, y a hidrólisis alcalina, de una manera similar al proceso 49 según lo exija la ocasión. Como disolvente usado en la condensación, por ejemplo, pueden ilustrarse acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metilpirrolidona, metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

40 De los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, un compuesto en el que R^2 es un átomo de hidrógeno; Q es un grupo etileno; R^3 es -U-V-NH- Z^1 o -U-V-NHCON(R^C) R^D , en el que Z^1 es -COR^B, -SO₂R^B, -CONHR^C o -C(=NR^E)NHR^F; R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, U y V tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes procesos 51 a 55:



en las que L² representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un grupo pirazolilo, un grupo metiltio o un grupo benzotriazolilo; y R¹, R⁴, R³, R^C, R^D, R^E, R^F, G, G¹, U, V, Y, Z y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y con la condición de que un compuesto que tenga un grupo protector, pueda usarse opcionalmente cuando un grupo hidroxilo, un grupo amino y/o un grupo carboxi exista en cada compuesto.

Proceso 51

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LIX) puede prepararse a partir de un compuesto representado por la fórmula general anterior (LII) de acuerdo con los siguientes procedimientos 1 a 4,

<Método 1>

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LII) se deja reaccionar con un cloruro de ácido representado por la fórmula general anterior (LIV) o (LV), en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, acetato de etilo, tetrahydrofurano, piridina, acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos, normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo durante habitualmente 30 minutos a 1 día.

<Método 2>

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LII) se deja reaccionar con un compuesto isocianato representado por la fórmula general anterior (LVI) en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, acetato de etilo, tetrahydrofurano, piridina, acetonitrilo, tolueno o un disolvente mixto de los mismos normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, durante normalmente 30 minutos a 1 día.

<Método 3>

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LII) se deja reaccionar con un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula general anterior (LVII) después de añadir adecuadamente 1-hidroxibenzotriazol según lo exija la ocasión, en presencia de un agente de condensación, tal como, por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida o dicitclohexilcarbodiimida y en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos, normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, normalmente de 1 hora a 3 días.

<Método 4>

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LII) se deja reaccionar con un reactivo de guanidilación, representado por la fórmula general anterior (LVIII), tal como, por ejemplo, N-(benciloxycarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, metanol, etanol, tolueno o un disolvente mixto de los mismos, normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, normalmente de 1 hora a 5 días.

Proceso 52

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ig) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LIX) a hidrólisis alcalina. Como disolvente usado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, por ejemplo, pueden ilustrarse hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, metilamina o dimetilamina. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 53

Un compuesto de éster activado representado por la fórmula general anterior (LXI) puede prepararse mediante condensación de un compuesto representado por la fórmula general anterior (LII) con un agente para preparar un éster activado representado por la fórmula general (LX), en presencia de una base, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la reacción de condensación, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

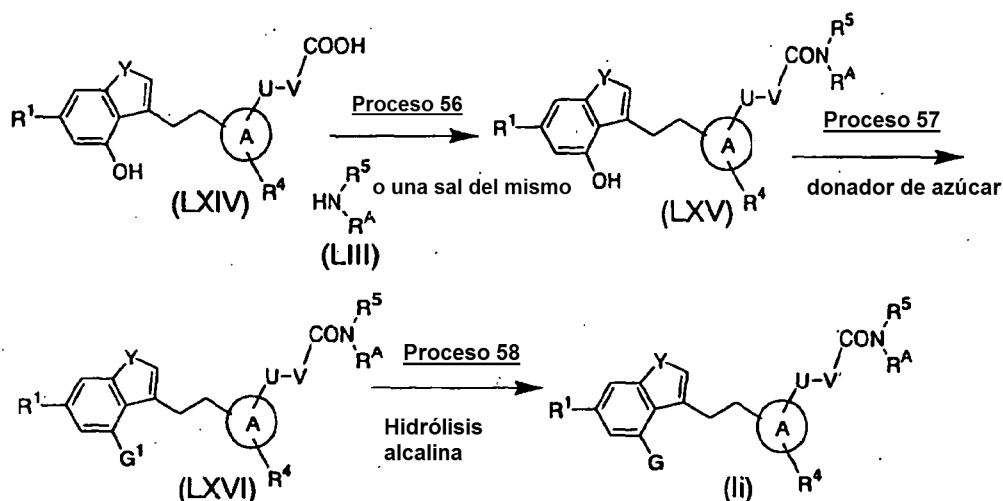
Proceso 54

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXIII) puede prepararse condensando un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXI) con un compuesto de amina representado por la fórmula general anterior (LXII) o una sal del mismo en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno, hidruro sódico, terc-butóxido potásico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la reacción de condensación, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, N,N-dimetilformamida o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 55

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ih) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXIII) a hidrólisis alcalina. Como disolvente usado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como base, por ejemplo, pueden ilustrarse hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, metilamina o dimetilamina. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, un compuesto en el que R² representa un átomo de hidrógeno; Q representa un grupo etileno; y R³ representa -U-V-C(=O)N(R⁵)-R^A (en el que R⁵, R^A, U y V tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) también puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes procesos 56 a 58:



en los que R¹, R⁴, R⁵, R^A, G, G¹, U, V, Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y con la condición de que un compuesto que tenga un grupo protector, pueda usarse opcionalmente cuando un grupo hidroxilo, un grupo amino y/o un grupo carboxi exista en cada compuesto.

5

Proceso 56

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXIV) a condensación con un derivado de amina representado por la fórmula general anterior (LIII) añadiendo adecuadamente 1-hidroxibenzotriazol según lo exija la ocasión en presencia o ausencia de un agente de condensación, tal como, por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitohexilcarbodiimida y una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la condensación, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 57

Un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (LXVI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXV) a glucosidación, usando un compuesto donador de azúcar, por ejemplo, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranosas, 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-glucopiranosas, bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranosas, 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-galactopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- α -D-glucopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- β -D-glucopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- α -D-galactopiranosas o 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-*O*-tricloroacetoimidoil- β -D-galactopiranosas en presencia de un reactivo de activación, tal como, por ejemplo, complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, trifluorometanosulfonato de plata, cloruro de estaño (IV) o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse diclorometano, tolueno, acetónitrilo, nitrometano, acetato de etilo, éter dietílico, cloroformo o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -30 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

40

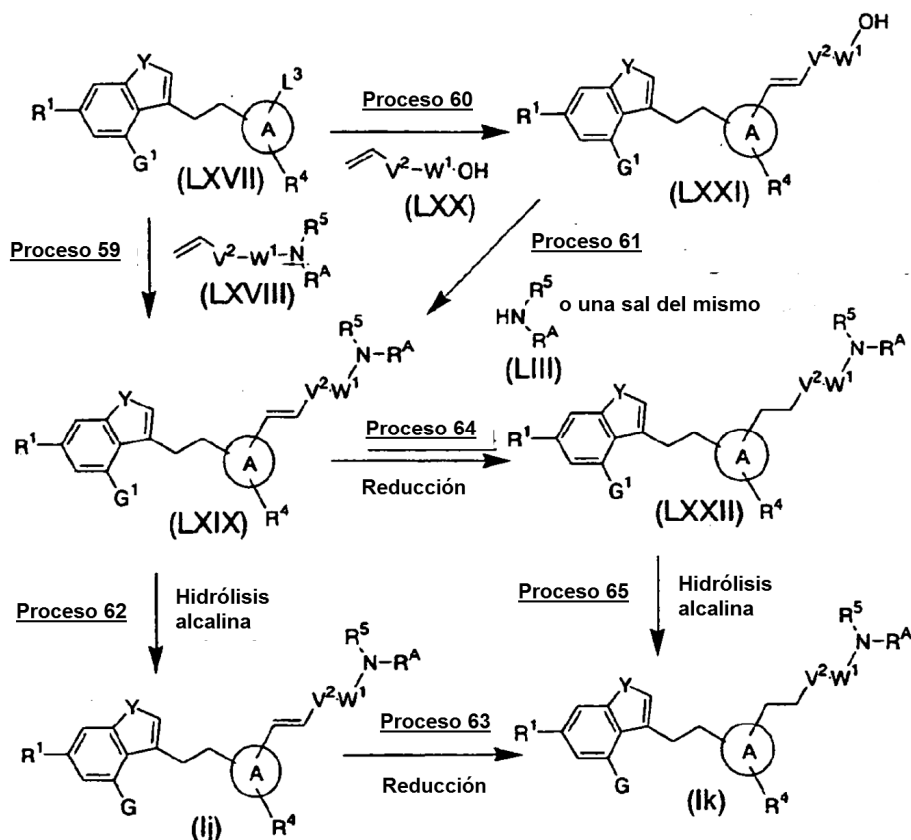
Proceso 58

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (ii) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto glucosídico representado por la fórmula general anterior (LXVI) a hidrólisis alcalina. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos.

45

Como la base, por ejemplo, pueden ilustrarse hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 6 horas, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

- 5 De los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, un compuesto en el que R² representa un átomo de hidrógeno; Q representa un grupo etileno; y R³ representa -CH=CH-V²-W¹-N(R⁵)-R^A o -CH₂CH₂-V²-W¹-N(R⁵)-R^A (en el que V² representa un grupo alquileo C₁₋₄ que puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alqueno C₂₋₄ o un enlace sencillo; W¹ representa -CO- o -SO₂-; R⁵ y R^A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) también puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes procesos 59 a 65:



- en los que L³ representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonilo; R¹, R⁴, R⁵, R^A, G, G¹, V², W¹, Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y con la condición de que un compuesto que tenga un grupo protector, pueda usarse opcionalmente cuando un grupo hidroxilo, un grupo amino y/o un grupo carboxi exista en cada compuesto.

Proceso 59

- Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXIX) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXVII) a reacción de Heck con un derivado de olefina representado por la fórmula general anterior (LXVIII) usando un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, polvo de paladio-carbono, acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dibencilidenoacetona paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio, en presencia o ausencia de un ligando de fosfina, tal como, por ejemplo, tris(2-metilfenil)fosfina o trifenilfosfina, y en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico o fluoruro de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado, por ejemplo, pueden ilustrarse acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, trietilamina o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

30 Proceso 60

Un derivado de olefina representado por la fórmula general anterior (LXXI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXVII) a reacción de Heck con un derivado de olefina representado por la fórmula general anterior (LXX) usando un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, polvo de

paladio-carbono, acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dibencilidenoacetona paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, en presencia o ausencia de un ligando de fosfina, tal como, por ejemplo, tris(2-metilfenil)fosfina o trifenilfosfina, y en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico o fluoruro de cesio, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la reacción, por ejemplo, pueden ilustrarse acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, trietilamina o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 61

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXIX) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXXI) a condensación con un derivado de amina representado por la fórmula general anterior (LIII) añadiendo adecuadamente 1-hidroxibenzotriazol según lo exija la ocasión, en presencia o ausencia de un agente de condensación, tal como, por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o dicitclohexilcarbodiimida, y una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la condensación, por ejemplo, pueden ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 62

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ij) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXIX) a hidrólisis alcalina para retirar un grupo protector. Como disolvente usado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, por ejemplo, pueden ilustrarse hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 63

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ik) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ij) a hidrogenación catalítica usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 64

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXXII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXIX) a hidrogenación catalítica, usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono, en un disolvente inerte. Como disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 2 días, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

Proceso 65

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ik) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (LXXII) a hidrólisis alcalina para retirar un grupo protector. Como disolvente usado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, pueden ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua o un disolvente mixto de los mismos. Como la base, por ejemplo, pueden ilustrarse hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base al material de partida usado, disolvente y temperatura de la reacción.

En el caso de compuestos que tienen un grupo hidroxilo, un grupo amino y/o un grupo carboxi en los procedimientos anteriores, éstos también pueden usarse en cada reacción después de introducir cualquier grupo protector de la manera habitual según lo exija la ocasión. El grupo protector puede retirarse opcionalmente en cualquier reacción posterior de la manera habitual.

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención obtenidos por procesos de producción anteriores pueden aislarse y purificarse por medios de separación convencionales, tales como

recristalización fraccionada, purificación usando cromatografía, extracción del disolvente y extracción en fase sólida. Los derivados heterocíclicos condensados representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables de la maneja habitual. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácidos con ácidos minerales, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido matanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico o ácido aspártico, sales con bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, una sal sódica o una sal potásica, y sales con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, *N*-metil-D-glucamina, *N,N*-dibenciletildiamina, 2-aminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, arginina o lisina.

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención incluyen sus solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como etanol y agua.

De los derivados heterocíclicos condensados representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención y profármacos de los mismos, existen dos isómeros geométricos, isómero *cis*(*Z*) e isómero *trans*(*E*), en cada compuesto que tiene un enlace insaturado. En la presente invención, pueden emplearse ambos isómeros.

De los derivados heterocíclicos condensados representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención y profármacos de los mismos, existen dos isómeros ópticos, isómero *R* e isómero *S*, en cada compuesto que tiene un átomo de carbono asimétrico, excluyendo el resto glucopiranosiloxi o el resto galactopiranosiloxi. En la presente invención, pueden emplearse ambos isómeros, y también puede emplearse una mezcla de ambos isómeros.

Un profármaco de un compuesto representado por la fórmula general anterior (I) de la presente invención puede prepararse introduciendo un grupo adecuado que forme un profármaco en uno cualquiera o más grupos hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general anterior (I), usando un reactivo correspondiente para producir un profármaco, tal como, por ejemplo, un compuesto haluro de la manera habitual, y después aislando adecuadamente y purificando de la manera habitual según lo exija la ocasión. Un grupo que forma un profármaco usado en un grupo hidroxilo se selecciona entre un grupo acilo C₂₋₇, un grupo alcoxi C₁₋₆-(acilo C₂₋₇) sustituido, un grupo alcoxicarbonil C₂₋₇-(acilo C₂₋₇) sustituido, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇ y un grupo alcoxi C₁₋₆-(alcoxicarbonilo C₂₋₇) sustituido. La expresión "grupo alcoxi C₁₋₆-(acilo C₂₋₇) sustituido" se refiere al grupo acilo C₂₋₇ anterior sustituido con el grupo alcoxi C₁₋₆ anterior; la expresión "grupo alcoxicarbonil C₂₋₇-(acilo C₂₋₇) sustituido" se refiere al grupo acilo C₂₋₇ anterior sustituido con el grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo alcoxi C₁₋₆-(alcoxicarbonilo C₂₋₇) sustituido" se refiere al grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇ anterior, sustituido con el grupo alcoxi C₁₋₆ anterior. Además, como un grupo que forma un profármaco, pueden ilustrarse un grupo glucopiranosilo o un grupo galactopiranosilo. Por ejemplo, estos grupos se introducen preferiblemente en el grupo hidroxilo en la posición 4 ó 6 del grupo glucopiranosiloxi o el grupo galactopiranosiloxi, y se introducen más preferentemente en el grupo hidroxilo en la posición 4 ó 6 del grupo glucopiranosiloxi.

Los derivados heterocíclicos condensados, representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, muestran una fuerte actividad inhibidora sobre el SGLT1 o SGLT2 humano, por ejemplo, en un ensayo confirmativo de la actividad inhibidora del SGLT1 o SGLT2 humano como se describe más adelante. Por lo tanto, un derivado heterocíclico condensado, representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, puede ejercer una excelente actividad inhibidora del SGLT1 en el intestino delgado o una excelente actividad inhibidora del SGLT2 en el riñón, e inhibir significativamente el aumento del nivel de glucosa en sangre o disminuir significativamente el nivel de glucosa en sangre. Por lo tanto, un derivado heterocíclico condensado, representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, una sal y un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, es extremadamente útil como un agente para la inhibición de la hiperglucemia, la inhibición del avance hacia diabetes en un sujeto con tolerancia alterada a glucosa y la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia tal como, por ejemplo, diabetes, tolerancia alterada a glucosa (TAG), complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, neuropatía, nefropatía, úlcera, macroangiopatía), obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, edema, hiperuricemia o gota, que se relaciona con la actividad del SGLT1 en el intestino delgado y con la actividad del SGLT2 en el riñón.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse adecuadamente en combinación al menos con un miembro de fármacos seleccionado. Son ejemplos de fármacos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención los que incluyen un potenciador de sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptores de glucagón, un estimulante quinasa receptor de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un péptido 1 similar a glucagón, un análogo del péptido 1 similar a glucagón, un agonista del péptido 1 similar a glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de

amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de la transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida unida a α -N-acetilada, factor-I de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) (por ejemplo, FCDP -AA, FCDP -BB, FCDP -AB), factor de crecimiento epidérmico (FCE), factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, purgantes, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado del ácido fíbrico, un agonista de β_3 -adrenoceptores, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un potenciador de receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransporte de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor neutro de endopeptidasa, un antagonista de receptores de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un agonista de receptores de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatante, un agente bloqueante simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista de α_2 -adrenoceptores, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y alcalinizador urinario.

En caso usar los compuestos de la presente invención en combinación con uno o más fármacos anteriores, la presente invención incluye formas de dosificación de administración simultánea, como una sola preparación, o como preparaciones separadas, mediante la misma vía de administración, o diferente, y la administración a diferentes intervalos de dosificación, como preparaciones separadas, mediante la misma vía de administración o diferente. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y el fármaco (o los fármacos) indicado anteriormente, incluye formas de dosificación tanto como de una sola preparación como de preparaciones separadas para la combinación como se ha mencionado anteriormente.

Cuando los compuestos de la presente invención se usan adecuadamente en combinación con uno o más de los fármacos anteriores, pueden obtenerse efectos aditivos más ventajosos en la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores. Además, la dosis de la administración puede disminuirse en comparación con la administración de cualquier fármaco en solitario, o pueden evitarse o disminuir los efectos adversos de los fármacos administrados conjuntamente.

A continuación se ilustran compuestos concretos, como fármacos usados para la combinación, y enfermedades preferentes a tratar. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos y los compuestos concretos incluyen sus compuestos libres, y sus sales, u otras, farmacéuticamente aceptables.

Como potenciadores de la sensibilidad a insulina, se ilustran, agonistas de receptores γ activados por proliferadores de peroxisomas, tales como troglitazona, clorhidrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, darglitazona sódica, GI-262570, isaglitazona, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazona, englitazona sódica y NIP-221, agonistas de receptores α activados por proliferadores de peroxisomas, tales como GW-9578 y BM-170744, agonistas de receptores α/γ activados por proliferadores de peroxisomas, tales como GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 y DRF-MDX8, agonistas de receptores retinoideos X, tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 y bexaroteno y otros potenciadores de la sensibilidad a insulina, tales como reglinoxano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, L Y-510929, AR-H049020 y GW-501516. Los potenciadores de sensibilidad a insulina se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia alterada a glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos o aterosclerosis y más preferentemente para diabetes, tolerancia alterada a glucosa o hiperinsulinemia porque mejoran la interrupción de la transducción de señal de la insulina en los tejidos periféricos y potencian la captación de glucosa en los tejidos a partir de la sangre, conduciendo a la disminución del nivel de glucosa en sangre.

Como inhibidores de la absorción de glucosa, se ilustran, por ejemplo, inhibidores de la α -glucosidasa, tales como acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglitato, MDL-25,637, camiglibosa y MDL-73,945, inhibidores de la α -amilasa, tales como, AZM-127, inhibidores del SGLT1 descritos en los documentos de Publicación Internacional Nos WO02/098893, WO2004/014932, WO2004/018491, WO2004/019958. Los inhibidores de la absorción de glucosa se usan preferentemente para diabetes, tolerancia alterada a glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad o hiperinsulinemia, y más preferentemente para tolerancia alterada a glucosa porque inhiben la digestión enzimática gastrointestinal de los hidratos de carbono contenidos en los alimentos e inhiben o disminuyen la absorción de glucosa en el organismo.

Como biguanidas, se ilustran, por ejemplo, fenformina, clorhidrato de buformina o clorhidrato de metformina. Las biguanidas se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia alterada a glucosa, complicaciones diabéticas o

hiperinsulinemia, y más preferentemente para la diabetes, tolerancia alterada a glucosa o hiperinsulinemia porque disminuyen el nivel de glucosa en sangre mediante efectos inhibidores sobre la gluconeogénesis hepática, aceleran efectos sobre la glucólisis anaerobia en tejidos o mejoran los efectos sobre la resistencia a insulina en tejidos periféricos.

5 Como potenciadores de la secreción de insulina, se ilustran, por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina sódica, glipinamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida, nateglinida, hidrato cálcico de mitiglinida o repaglinida. Además, los potenciadores de la
10 secreción de insulina incluyen activadores de glucoquinasa, tales como, RO-28-1675. Los potenciadores de la secreción de insulina se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia alterada a glucosa o complicaciones diabéticas y más preferentemente para la diabetes o tolerancia alterada a glucosa porque disminuyen el nivel de glucosa en sangre actuando sobre las células β pancreáticas y potenciando la secreción de insulina.

15 Como inhibidores del SGLT2, se ilustran T-1095 y los compuestos descritos en las publicaciones de patente japonesa Nos Hei10-237089 y 2011-288178 y en las publicaciones Internacionales Nos WO01/16147, WO01/27128, WO01/68660, WO01/74834, WO01/74835, WO02/28872, WO02/36602, WO02/44192, WO02/53573, WO03/000712, WO03/020737 y similares. Los inhibidores del SGLT2 se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia alterada a
20 glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad o hiperinsulinemia y más preferentemente para la diabetes, tolerancia alterada a glucosa, obesidad o hiperinsulinemia porque disminuyen el nivel de glucosa en sangre inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal de los riñones.

Como insulina o análogos de insulina, se ilustran, por ejemplo, insulina humana, insulina derivada de animales o análogos de insulina humana o derivada de animales. Estas preparaciones se usan preferentemente para la diabetes,
25 tolerancia a glucosa alterada o complicaciones diabéticas y más preferentemente para la diabetes o la tolerancia alterada a glucosa.

Como antagonistas de receptores de glucagón, se ilustran, por ejemplo, BAY-27-9955 o NNC-92-1687; como
30 estimulantes quinasa de receptores de insulina, se ilustran, por ejemplo, TER-17411, L-783281 o KRX-613; como inhibidores de la triptidil peptidasa II, se ilustran, por ejemplo, UCL-1397; como inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV se ilustran, por ejemplo NVP-OPP728A, TSL-225 o P-32/98; como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B, se ilustran, por ejemplo, PTP-112, OC-86839 o PNU-177496; como inhibidores de la glucógeno fosforilasa se ilustran, por ejemplo, NN-4201 o CP-368296; como inhibidores de la fructosa-bisfosfatasa se ilustran, por ejemplo, R-132917; como inhibidores de la piruvato deshidrogenasa se ilustran, por ejemplo, AZD-7545; como inhibidores de la
35 gluconeogénesis hepática se ilustran, por ejemplo, FR-225659; como análogos del péptido 1 similar a la glucagón se ilustran, por ejemplo, exendina-4 o CJC-1131; como agonistas del péptido 1 similar a glucagón, se ilustran, por ejemplo, AZM-134 o LY-315902; y como amilina, análogos de amilina o agonistas de amilina, se ilustran, por ejemplo, el acetato de pramlintida. Estos fármacos, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, D-quirositol, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 y el péptido 1 similar a glucagón se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia
40 alterada a glucosa, complicaciones diabéticas o hiperinsulinemia y más preferentemente para la diabetes o tolerancia alterada a glucosa.

Como inhibidores de la aldosa reductasa, se ilustran, por ejemplo, ascorbil gamolenato, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, metosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811 o lindolrestat. Los inhibidores de la aldosa reductasa se usan preferentemente para complicaciones diabéticas porque
45 inhiben la aldosa reductasa y disminuyen la acumulación excesiva intracelular de sorbitol en la ruta del poliol acelerada que, en complicaciones diabéticas, está en un estado hiperglucémico continuo en los tejidos.

Como inhibidores de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada se ilustran, por ejemplo, piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711 o clorhidrato de pimagedina. Los inhibidores de la formación de productos
50 finales de la glucosilación avanzada se usan preferentemente para complicaciones diabéticas porque inhiben la formación de productos finales de la glucosilación avanzada que, en la diabetes, están en un estado hiperglucémico continuo acelerado y reducen el daño celular.

55 Como inhibidores de la proteína quinasa C, se ilustran, por ejemplo, LY-333531 o midostaurina. Los inhibidores de la proteína quinasa C se usan preferentemente para complicaciones diabéticas porque inhiben la actividad de la proteína quinasa C que, en la diabetes, está acelerada en un estado hiperglucémica continuo.

60 Como antagonistas de receptores del ácido γ -aminobutírico, se ilustra, por ejemplo, el topiramato; como antagonistas de canales de sodio, se ilustran, por ejemplo, clorhidrato de mexiletina u oxcarbazepina; como inhibidores del factor de la transcripción NF- κ B se ilustra, por ejemplo, el dextipotam; como inhibidores de peroxidasa lipídica, se ilustra, por ejemplo, el mexilato de tirilazad; como inhibidores de la dipeptidasa ácida unida a α N-acetilada se usa, por ejemplo, GPI-5693; y como derivados de carnitina, se ilustran, por ejemplo, carnitina, clorhidrato de levacecarnina, cloruro de levocarnitina, levocarnitina o ST-261. Estos fármacos, factor 1 de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento
65 derivado de plaquetas, análogos del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico,

factor de crecimiento nervioso, uridina, 5-hidroxi-1-metil-hidantoína, EGB-761, bimecromol, sulodexida e Y-128 se usan preferentemente para complicaciones diabéticas.

5 Como antidiarreicos o purgantes, se ilustran, por ejemplo, policarbofil cálcico, tanato de albúmina o subnitrito de bismuto. Estos fármacos se usan preferentemente para la diarrea, el estreñimiento o similar que cursan con diabetes o similar.

10 Como inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, se ilustran, por ejemplo, cerivastatina sódica, pravastina sódica, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sódica, hidrato cálcico de atorvastatina, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, pitavastatina cálcica, rosuvastatina cálcica, colestolona, dalvastatina, acitemato, mevastatina, crivastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089 o bervastatina. Los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa se usan preferentemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos o aterosclerosis y más preferentemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia o aterosclerosis porque disminuyen el nivel de colesterol en sangre inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.

20 Como derivados del ácido fibríco, se ilustran, por ejemplo, bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, aluminio de clofibrato, ácido clofibríco, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato o AHL-157. Los derivados del ácido fibríco se usan preferentemente para hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno de metabolismo de lípidos o aterosclerosis y más preferentemente para hiperlipidemia, hipertrigliceridemia o aterosclerosis porque activan la lipasa de la lipoproteína hepática y potencian la oxidación de ácidos grasos, conduciendo a la disminución del nivel de trigliceridemia.

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

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

45 Como agonistas de receptores de la hormona tiroidea, se ilustran, por ejemplo, liotironina sódica, levotiroxina sódica o KB-2611; como inhibidores de la absorción del colesterol, se ilustran, por ejemplo, ezetimibe o SCH-48461; como inhibidores de lipasa se ilustran, por ejemplo, orlistat, ATL-962, AZM-131 o RED-103004, como inhibidores de la carnitina palmitoiltransferasa se ilustran, por ejemplo, etomoxic, como inhibidores de la escualeno sintasa se ilustran, por ejemplo, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 o TAK-475; como derivados del ácido nicotínico, se ilustran, por ejemplo, ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, acipimox o nicorandil; como secuestrantes de ácidos biliares, se ilustran, por ejemplo, colestiramina, colestilan, clorhidrato de colesevelam o GT-102-279; como inhibidores del cotransporte de sodio/ácido biliar se ilustran, por ejemplo, 264W94, S-8921 o SD-5613; y como inhibidores de la proteína colesterol éster transferasa, se ilustran, por ejemplo, PNU-107368E, SC-795, JTT-705 o CP-529414. Estos fármacos, probcol, inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, inhibidores de la lipoxigenasa y potenciadores de receptores de lipoproteínas de baja densidad, se usan preferentemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastorno del metabolismo de lípidos.

55 Como supresores del apetito, se ilustran, inhibidores de recaptación de monoamina, inhibidores de recaptación de serotonina, estimulantes de liberación de serotonina, agonistas de serotonina (especialmente agonistas de 5HT_{2C}), inhibidores de recaptación de noradrenalina, estimulantes de liberación de noradrenalina, agonistas de α_1 -adrenoceptores, agonistas de β_2 -adrenoceptores, agonistas de dopamina, antagonistas de receptores de cannabinoides, antagonistas de receptores del ácido γ -aminobutírico, antagonistas de H₃-histamina, L-histidina, leptina, análogos de leptina, agonistas de receptores de leptina, agonistas de receptores de melanocortina (especialmente, agonistas de MC3-R, agonistas de MC4-R), hormona estimulante de melanocitos α , transcritos regulados por cocaína y anfetamina, proteína mahogany, agonistas de enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, bombesina, agonistas de colecistoquinina (especialmente agonistas de CCK-A), hormona liberadora de corticotropina, análogos de la hormona liberadora de corticotropina, agonistas de la hormona liberadora de

corticotropina, urocortina, somatostatina, análogos de somatostatina, agonistas de receptores de somatostatina, péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, hormona liberadora de tirotrópina, neurotensina, sauvagina, antagonistas del neuropéptido Y, antagonistas peptídicos opioides, antagonistas de galanina, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, inhibidores de la proteína relacionada con agouti y antagonistas de receptores de orexina. Concretamente, como inhibidores de la recaptación de monoamina, se ilustra, por ejemplo, mazindol; como inhibidores de la recaptación de serotonina, se ilustra, por ejemplo, clorhidrato de dexfenfluramina, fenfluramina, clorhidrato de sibutramina, maleato de fluvoxamina o clorhidrato de sertralina; como agonistas de serotonina, se ilustran, por ejemplo, inotriptan o (+)-norfenfluramina; como inhibidores de la recaptación de noradrenalina, se ilustran, por ejemplo, bupropión o GW-320659; como estimulantes de liberación de noradrenalina se ilustran, por ejemplo, rolipram o YM-992; como agonistas de β_2 -adrenoceptores se ilustran, por ejemplo, anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, fenilpropanolamina o clobenzorex; como agonistas de dopamina, se ilustran, por ejemplo, ER-230, doprexina o mesilato de bromocriptina; como antagonistas de receptores de cannabinoides se ilustran, por ejemplo, rimonabant; como antagonistas de receptores del ácido γ -aminobutírico se ilustran, por ejemplo, topiramato; como antagonistas de H_3 -histamina se ilustra, por ejemplo, GT-2394; como leptina, análogos de leptina o agonistas de receptores de leptina, se ilustran, por ejemplo, LY-355101; como agonistas de colecistoquinina (especialmente agonistas de CCK-A), se ilustran, por ejemplo, SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854 o A-71378; y como antagonistas del neuropéptido Y, se ilustran, por ejemplo, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01 o J-115814.

Los supresores del apetito se usan preferentemente para la diabetes, tolerancia alterada a glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia o gota y más preferentemente para obesidad porque estimulan o inhiben las actividades de las monoaminas intracerebrales o péptidos bioactivos en el sistema regulador del apetito central y suprimen el apetito, conduciendo a la reducción de admisión de energía.

Como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se ilustran, por ejemplo, captopril, enalaprimaleato, alacepril, clorhidrato de delapril, ramipril, lisinopril, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de benazepril, monohidrato de ceronapril, cilazapril, fosinopril sódica, perindopril erbumina, moveltipril cálcica, clorhidrato de quinapril, clorhidrato de espirapril, clorhidrato de temocapril, trandolapril, zofenopril cálcico, clorhidrato de moexipril o rentiapril. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se usan preferentemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

Como inhibidores neutros de endopeptidasa se ilustran, por ejemplo, omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306 o ecadotril. Los inhibidores neutros de endopeptidasa se usan preferentemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

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

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

Como agentes diuréticos, se ilustran, por ejemplo, clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilhidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticrana, canrenoato potásico, espironolactona, triamtereno, aminofilina, clorhidrato de cicletanina, LLU- α , PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptán o clorhidrato de conivaptán. Los fármacos diuréticos se usan preferentemente para complicaciones diabéticas, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o edema, y más preferentemente para hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o edema porque reducen la presión sanguínea o mejoran el edema aumentando la excreción urinaria.

Como agonistas de calcio, se ilustran, por ejemplo, aranidipina, clorhidrato de efonidipina, clorhidrato de nicardipina, clorhidrato de nicardipina, clorhidrato de barnidipina, clorhidrato de benidipina, clorhidrato de manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, besilato de amlodipina, pranidipina, clorhidrato de lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, clorhidrato de vatanidipina, lemildipina, clorhidrato de diltiazem, maleato de clentiazem, clorhidrato de verapamil, S-verapamil, clorhidrato de fasudil, clorhidrato de bepridil o clorhidrato de gallopamil; como agentes antihipertensivos vasodilatadores, se ilustran, por ejemplo, indapamida, clorhidrato de todralazina, clorhidrato de hidralazina, cadralazina o budralazina; como agentes bloqueantes simpáticos, por ejemplo, se ilustran, clorhidrato de amosulalol, clorhidrato de terazosin, clorhidrato de bunazosin, clorhidrato de prazosin, mesilato de doxazosin, clorhidrato de propranolol, atenolol, tartrato de metoprolol, carvedilol,

nipradilol, clorhidrato de celiprolol, nebivolol, clorhidrato de betaxolol, pindolol, clorhidrato de tertatolol, clorhidrato de bevantolol, maleato de timolol, clorhidrato de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, malonato de bopindolol, nipradilol, sulfato de penbutolol, clorhidrato de acebutolol, clorhidrato de tilisolol, nadolol, urapidil o indoramin; como agentes antihipertensivos de acción central, se ilustran, por ejemplo, reserpina; y como agonistas de α_2 -adrenoceptores, se ilustran, por ejemplo, clorhidrato de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, clorhidrato de guanfacina, moxonidina, lofexidina o clorhidrato de talipexol. Estos fármacos se usan preferentemente para la hipertensión.

Como agentes antiplaquetarios se ilustran, por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etilo, clorhidrato de sarpogrelato, dihidrocloruro de dilazep, trapidil, beraprost sódico o aspirina. Los agentes antiplaquetarios se usan preferentemente para la aterosclerosis o insuficiencia cardiaca congestiva.

Como inhibidores de la síntesis del ácido úrico, se ilustran, por ejemplo, alopurinol u oxipurinol. Como agentes uricosúricos, se ilustran, por ejemplo, benzbromarona o probenecid; y como alcalinizadores urinarios, se ilustran, por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico, citrato potásico o citrato sódico. Estos fármacos se usan preferentemente para hiperuricemia o gota.

En caso de usos en combinación con fármacos, por ejemplo, en el uso para la diabetes, es preferible, la combinación al menos con un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptores de glucagón, un estimulante quinasa de receptores de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3, péptido 1 similar a glucagón, un análogo del péptido 1 similar a glucagón, un agonista del péptido 1 similar a glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito; es más preferible la combinación al menos con un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, inhibidores del SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptores de glucagón, un estimulante quinasa de receptores de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3, péptido 1 similar a glucagón, un análogo del péptido 1 similar a glucagón, un agonista del péptido 1 similar a glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina; y es más preferible la combinación al menos con un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2 y una insulina o análogo de insulina. De manera, similar, en el uso para complicaciones diabéticas, es preferible la combinación al menos con un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un agonista de receptores de glucagón, un estimulante quinasa de receptores de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido 1 similar a glucagón, un análogo del péptido 1 similar a glucagón, un agonista del péptido 1 similar a glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de canales de sodio, un inhibidor del factor de la transcripción NF- κ B, un inhibidor de peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida unida a α N-acetilada, factor-I de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor neutro de endopeptidasa, un agonista de receptores de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista de receptores de endotelina y un agente diurético; y se prefiere la combinación al menos con un miembro del grupo que consiste en un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor neutro de endopeptidasa y un antagonista de receptores de angiotensina II. Adicionalmente, en el uso para la obesidad, es más preferible la combinación al menos con un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad de insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptores de glucagón, un estimulante quinasa de receptores de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, un péptido 1 similar a glucagón, un análogo del péptido 1 similar a glucagón, un agonista del péptido 1 similar a glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista β_3 -adrenoceptor y un supresor del apetito y es más preferible la combinación al menos con un miembro del grupo que consiste en un inhibidor del SGLT2, un agonista

β_3 -adrenoceptor y un supresor del apetito.

5 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, dependiendo de sus usos se utilizan diversas formas de dosificación. Como ejemplos de formas de dosificación, que se administran por vía oral o por vía parenteral se ilustran, polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes deshidratados, comprimidos, cápsulas, inyecciones, soluciones, pomadas, supositorios o cataplasmas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen formulaciones de liberación sostenida incluyendo formulación mucoadhesiva gastrointestinal (véanse, por ejemplo, las publicaciones Internacionales Nos WO99/10010, WO99/26606 y la publicación de patente japonesa N° 2001-2567).

10 Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mezclando o diluyendo y disolviendo con un aditivo farmacéutico apropiado tal como, por ejemplo, excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, isotonicantes, antisépticos, humectantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizantes o auxiliares de la disolución y formular la mezcla de acuerdo con métodos convencionales. En caso de usar el compuesto de la presente invención en combinación con el fármaco (o fármacos), éstos pueden prepararse formulando cada ingrediente activo conjunta o individualmente.

20 Cuando en el tratamiento práctico, como ingrediente activo, se emplean las composiciones farmacéuticas de la presente invención, la dosificación de un compuesto representado por la fórmula general anterior (I), una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable se decide apropiadamente dependiendo de la edad, sexo, peso corporal y grado de los síntomas y tratamiento de cada paciente, la cual se encuentra aproximadamente dentro del intervalo de desde 0,1 a 1.000 mg al día por adulto humano, en el caso de administración oral y aproximadamente en el intervalo de desde 0,01 a 300 mg al día por adulto humano en el caso de administración parenteral y la dosis diaria puede dividirse en una a varias dosis al día y administrarse adecuadamente. Además, en caso usar el compuesto de la presente invención en combinación con el fármaco (o fármacos), la dosificación del compuesto de la presente invención puede disminuirse, dependiendo de la dosificación del fármaco (o fármacos).

Ejemplos

30 La presente invención se ilustra adicionalmente en mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de Referencia 1

35 2'-Benciloxi-6'-hidroxiacetofenona

A una mezcla de 2',6'-dihidroxiacetofenona (4 g) y carbonato potásico (3,82 g) en acetona (40 ml) se le añadió bromuro de bencilo (3,13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y *n*-hexano, y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (3,67 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2-62 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,45-6,5 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,3-7,5 (6H, m), 13,22 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 2

45 2'-Benciloxi-6'-hidroxi-4-metilchalcona

A una suspensión de 2'-benciloxi-6'-hidroxiacetofenona (0,5 g) en etanol (10 ml) - agua (3 ml) se le añadió hidróxido potásico (1,39 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió *p*-tolualdehído (0,37 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 mol/l (12,5 ml) y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,69 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,35 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,5-6,6 (1H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 7,0-7,1 (4H, m), 7,25-7,55 (6H, m), 7,75 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 15,7 Hz), 13,53 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 3

60 2'-Benciloxi-6'-hidroxichalcona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2 usando benzaldehído en lugar de *p*-tolualdehído.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5,13 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,15-7,45 (7H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 15,8 Hz), 13,48 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 4

2'-Benciloxi-6'-hidroxi-2-metilchalcona

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2 usando *o*-tolualdehído en lugar de *p*-tolualdehído.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,42 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 0,8 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 0,8 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,1-7,25, (2H, m), 7,3-7,45 (4H, m), 7,45-7,5 (2H, m), 7,8 (1H, d, J = 15,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 15,4 Hz), 13,4 (1H, s)

10

Ejemplo de Referencia 5

2'-Benciloxi-6'-hidroxi-3-metilchalcona

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2 usando *m*-tolualdehído en lugar de *p*-tolualdehído.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,27 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,2 Hz, 1,0 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,4 Hz, 1,0 Hz), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 7,3-7,45 (4H, m), 7,45-7,5 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 15,3 Hz), 13,4 (1H, s)

20

Ejemplo de Referencia 6

6'-Hidroxi-2'-metoxicarbonilmetoxi-4-metildihidrochalcona

25 A una solución de 2'-benciloxi-6'-hidroxi-4-metilchalcona (0,69 g) en acetona (10 ml) - *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,41 g) y bromoacetato de metilo (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,29 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Se añadió diclorometano se añadió a la mezcla y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,58 g).

30

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,32 (3H, s), 2,95-3,05 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,68 (2H, s), 6,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,1 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8,4 Hz), 13,18 (1H, s)

35

Ejemplo de Referencia 7

6'-Hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)dihidrochalcona

40

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6 usando 2'-benciloxi-6'-hidroxichalcona en lugar de 2'-benciloxi-6'-hidroxi-4-metilchalcona.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

3,0-3,1 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,68 (2H, s), 6,2-6,25 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,0 Hz), 7,15-7,35 (6H, m), 13,18 (1H, s)

45

Ejemplo de Referencia 8

6'-Hidroxi-2'-metoxicarbonilmetoxi-2-metildihidrochalcona

50

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6 usando 2'-benciloxi-6'-hidroxi-2-metilchalcona en lugar de 2'-benciloxi-6'-hidroxi-4-metilchalcona.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,35 (3H, s), 3,0-3,05 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,67 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05-7,25 (4H, m), 7,32 (1H, t, J = 8,4 Hz), 13,21 (1H, s)

55

Ejemplo de Referencia 9

6'-Hidroxi-2'-metoxicarbonilmetoxi-3-metildihidrochalcona

60

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6 usando 2'-benciloxi-6'-hidroxi-3-metilchalcona en lugar de 2'-benciloxi-6'-hidroxi-4-metilchalcona.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,33 (3H, s), 2,95-3,05 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,68 (3H, s), 4,68 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,95-7,1 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8,4 Hz), 13,19 (1H, s)

65

Ejemplo de Referencia 10

4-Hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzofurano

5 A una solución de 6'-hidroxi-2'-metoxicarbonilmetoxi-4-metildihidrochalcona (0,58 g) en metanol (10 ml) se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,68 ml) y la mezcla se calentó a relujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (0,13 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,32 (3H, s), 2,95-3,1 (4H, m), 4,98 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 0,8 Hz), 7,0-7,15 (6H, m), 7,22 (1H, s)

15 Ejemplo de Referencia 11

4-Hidroxi-3-(2-feniletíl)benzofurano

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 10 usando 6'-hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)dihidrochalcona en lugar de 6'-hidroxi-2'-metoxicarbonilmetoxi-4-metildihidrochalcona.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

3,0-3,15 (4H, m), 5,09 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 1,1 Hz), 7,0-7,15 (2H, m), 7,15-7,35 (6H, m)

25 Ejemplo de Referencia 12

4-Hidroxi-3-[2-(2-metilfenil)etil]benzofurano

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 10 usando 6'-hidroxi-2'-metoxicarbonilmetoxi-2-metildihidrochalcona en lugar de 6'-hidroxi-2'-metoxicarbonilmetoxi-4-metildihidrochalcona.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,34 (3H, s), 3,0-3,1 (4H, m), 5,0 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 0,9 Hz), 7,0-7,25 (6H, m), 7,27 (1H, s)

35 Ejemplo de Referencia 13

4-Hidroxi-3-[2-(3-metilfenil)etil]benzofurano

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 10 usando 6'-hidroxi-2'-metoxicarbonilmetoxi-3-metildihidrochalcona en lugar de 6'-hidroxi-2'-metoxicarbonilmetoxi-4-metildihidrochalcona.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,33 (3H, s), 2,95-3,05 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 5,01 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 0,9 Hz), 6,95-7,15 (5H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,24 (1H, s)

45

Ejemplo 1

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-metilfenil)etil]-benzofurano

50 A una solución de 4-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]-benzofurano (0,13 g) y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloro-α-D-glucopiranososa (0,27 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,069 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 3/2) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzofurano (0,25 g). Este material se disolvió en metanol (4 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,082 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,14 g).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

60 2,28 (3H, s), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,65 (3H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,6 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,0-7,15 (5H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,25 (1H, s)

Ejemplo 2

65

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-(2-feniletil)benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 4-hidroxi-3-(2-feniletil)benzofurano en lugar de 4-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzofurano.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 5 2,9-3,15 (3H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,4 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 5,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,05-7,3 (8H, m)

Ejemplo 3

10 4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(2-metilfenil)etil]-benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 4-hidroxi-3-[2-(2-metilfenil)etil]benzofurano en lugar de 4-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzofurano.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 15 2,27 (3H, s), 2,9-3,25 (4H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,6 (3H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,9 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,0-7,15 (5H, m), 7,19 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, s)

Ejemplo 4

20 4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(3-metilfenil)etil]-benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 4-hidroxi-3-[2-(3-metilfenil)etil]benzofurano en lugar de 4-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzofurano.

25 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 2,29 (3H, s), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,6 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,3 Hz), 5,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,9-7,15 (6H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,26 (1H, s)

Ejemplo 5

30 4-(β-D-Galactopiranosiloxi)-3-(2-feniletil)benzofurano

A una solución de 4-hidroxi-3-(2-feniletil)benzofurano (0,11 g) y 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi (0,37 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 3/2) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-3-(2-feniletil)benzofurano (0,13 g). Este material se disolvió en metanol (5 ml). A la solución se añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,043 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (24 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 35 2,95-3,25 (4H, m), 3,62 (1H, dd, J = 9, 8 Hz, 3,2 Hz), 3,7-3,85 (3H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 5,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05-7,3 (8H, m)

Ejemplo de Referencia 14

4',6'-Dihidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)dihidrochalcona

- 50 A una mezcla de monohidrato de 2',4',6'-trihidroxiacetofenona (5 g) y carbonato potásico (7,42 g) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se le añadió bromuro de bencilo (6,39 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1 - 5/1) para dar 2',4'-dibenciloxi-6'-hidroxiacetofenona (5,71 g). Este material se suspendió en etanol (45 ml) - agua (15 ml). A la suspensión se le añadió hidróxido potásico (11,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió benzaldehído (2,51 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar 2',4'-dibenciloxi-6'-hidroxiacetofenona (4,85 g). Este material se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) - acetona (12 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (2,3 g) y bromoacetato de metilo (1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (30 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche.

El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 2/1) para dar el compuesto del título (2,26 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

- 5 3,0-3,05 (2H, m), 3,45-3,5 (2H, m), 3,66 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,58 (1H, s a), 5,75 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15-7,35 (5H, m), 13,89 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 15

10 4'-Benciloxi-6'-hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)dihidrochalcona

A una solución de 4',6'-dihidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)dihidrochalcona (0,6 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,26 g) y bromuro de bencilo (0,22 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,53 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

- 15 3,0-3,05 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,2 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15-7,45 (10H, m), 13,98 (1H, s)

20 Ejemplo 6

4-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6-hidroxi-3-(2-feniletíl)benzofurano

25 A una solución de 4'-benciloxi-6'-hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)dihidrochalcona (0,53 g) en metanol (10 ml) se añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,72 ml) y la mezcla se calentó a relujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/l. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1 - 3/1) para dar 6-benciloxi-4-hidroxi-3-(2-feniletíl)benzofurano (98 mg).

30 Este material se disolvió en diclorometano (5 ml). A la solución se le añadieron sucesivamente 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-tricloroacetimidol-α-D-glucopiranososa (0,42 g) y complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,11 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 3/2) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6-benciloxi-3-(2-feniletíl)benzofurano (0,19 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (21 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 3/2 - 1/1) para dar el compuesto del título (70 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

- 40 1,93 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,061 (3H, s), 2,062 (3H, s), 2,8-3,05 (4H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,2 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,4 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,5 Hz), 5,02 (1H, s), 5,15-5,25 (1H, m), 5,25-5,4 (3H, m), 6,44 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,63 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,0 (1H, s), 7,1-7,3 (5H, m)

Ejemplo 7

45 4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-6-hidroxi-3-(2-feniletíl)-benzofurano

A una solución de 4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6-hidroxi-3-(2-feniletíl)benzofurano (45 mg) en metanol (3 ml) se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,015 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1 - 5/1) para dar el compuesto del título (28 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 55 2,9-3,2 (4H, m), 3,35-3,6 (4H, m), 3,73 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,7 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 5,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,5 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,52 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m)

Ejemplo 8

60 4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-6-metoxi-3-(2-feniletíl)-benzofurano

A una mezcla de 4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6-hidroxi-3-(2-feniletíl)benzofurano (25 mg) y carbonato potásico (18 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió yodometano (0,007 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28%

en metanol, 0,008 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (8 mg).

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

- 5 2,85-3,2 (4H, m), 3,35-3,65 (4H, m), 3,71 (1H, dd, $J = 12,1$ Hz, 5,8 Hz), 3,81 (3H, s), 3,91 (1H, dd, $J = 12,1$ Hz, 2,0 Hz), 5,14 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,05-7,35 (6H, m)

Ejemplo de Referencia 16

- 10 *N*-Metoxi-*N*-metil-3-fenilpropionamida

A una mezcla de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,1 g) y piridina (1,82 ml) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de 3-fenilpropionilo (1,52 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,89 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

2,7-2,8 (2H, m), 2,9-3,0 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,61 (3H, s), 7,15-7,35 (5H, m)

- 20 Ejemplo de Referencia 17

2'-Mercapto-6'-metoxidihidrochalcona

- 25 A una solución de *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina (4,31 ml) en ciclohexano (50 ml) se le añadieron sucesivamente *n*-butilitio (solución 2,46 mol/l en *n*-hexano, 12,2 ml) y 3-metoxitiofenol (2 g) en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió *N*-metoxi-*N*-metil-3-fenilpropionamida (2,76 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 10/1 - 5/1) para dar el compuesto del título (1,2 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

3,0-3,1 (2H, m), 3,1-3,2 (2H, m), 3,78 (3H, s), 6,71 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,15-7,35 (6H, m)

- 35 Ejemplo de Referencia 18

4-Metoxi-2-metoxicarbonil-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno

- 40 A una solución de 2'-mercapto-6'-metoxidihidrochalcona (1,2 g) y trietilamina (0,92 ml) en diclorometano (10 ml) se le añadió bromoacetato de metilo (0,46 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (15 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 1,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados de la mezcla de reacción se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,09 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

2,9-3,0 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,0 (3H, s), 6,79 (1H, dd, $J = 7,4$ Hz, 1,7 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (4H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

- 50 Ejemplo de Referencia 19

2-Carboxi-4-metoxi-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno

- 55 A una solución de 4-metoxi-2-metoxicarbonil-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno (1,09 g) en tetrahidrofurano (6 ml) - metanol (21 ml) se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (21 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (11 ml) y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (1 g).

^1H = RMN (DMSO-d_6) δ ppm:

- 60 2,8-2,9 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,99 (3H, s), 6,98 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,15-7,35 (5H, m), 7,45 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 7,9$ Hz)

Ejemplo de Referencia 20

- 65 4-Metoxi-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno

Una suspensión de 2-carboxi-4-metoxi-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno (1 g) y una cantidad catalítica de polvo de cobre en quinolina (15 ml) se agitó a 200 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (0,77 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,95-3,05 (2H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 3,97 (3H, s), 6,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88 (1H, s), 7,15-7,35 (6H, m), 7,43 (1H, d, J = 7,9 Hz)

Ejemplo de Referencia 21

4-Hidroxi-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno

A una solución de 4-metoxi-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno (0,77 g) en diclorometano (25 ml) se le añadió tribromuro de boro (0,54 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título (0,66 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

3,0-3,1 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 5,16 (1H, s), 6,65 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,89 (1H, s), 7,1-7,35 (6H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo 9

4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno

A una solución de 4-hidroxi-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno (80 mg), 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetimidol-α-D-glucopiranosiloxi (0,17 g) en diclorometano (3 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,044 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 3/2) para dar el compuesto del título (75 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,97 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,95-3,1 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,3-3,4 (1H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,4 Hz), 5,15-5,25 (1H, m), 5,3-5,4 (2H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,1-7,3 (6H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz)

Ejemplo 10

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno

A una suspensión de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-(2-feniletíl)benzo[b]tiofeno (75 mg) en metanol (3 ml) se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,025 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (42 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,9-3,05 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,2-3,35 (1H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,8 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,9 (1H, s), 7,05-7,3 (7H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 22

4-Benciloxi-3-[(E)-2-fenilvinil]indol

A una suspensión de hidruro sódico (60%, 48 mg) en dimetilsulfóxido (3 ml) se le añadió cloruro de benciltrifenilfosfonio (0,47 g) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en hielo. A la mezcla se le añadió 4-benciloxi-3-formilindol (0,25 g) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (tres veces). El extracto se lavó sucesivamente con agua dos veces, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (0,32 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5,23 (2H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,95-7,65 (13H, m), 7,88 (1H, d, J = 16,6 Hz), 8,29 (1H, s a)
Ejemplo de Referencia 23

4-Hidroxi-3-(2-feniletil)indol

5 A una solución de 4-benciloxi-3-[(E)-2-fenilvinil]indol (0,1 g) en etanol (5 ml) se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (25 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (70 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,95-3,1 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 5,24 (1H, s a), 6,35-6,45 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,05 (2H, m), 7,1-7,35 (5H, m), 8,02 (1H, s a)

15 Ejemplo 11

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-(2-feniletil)indol

20 A una solución de 4-hidroxi-3-(2-feniletil)indol (70 mg) y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetimidol-α-D-glucopiranosiloxi (0,22 g) en diclorometano (3 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,081 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-(2-feniletil)indol. Este material se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) - metanol (0,5 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,024 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (eluyente: diclorometano/metanol = 5/1) para dar el compuesto del título (22 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,9-3,2 (3H, m), 3, 25-3,8 (6H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 5, 15-5,25 (1H, m), 6,65-6,8 (2H, m), 6,9-7,3 (7H, m)

30

Ejemplo de Referencia 24

2'-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6'-hidroxiacetofenona

35 A una mezcla de 2',6'-dihidroxiacetofenona (1 g), carbonato potásico (4,54 g) y cloruro de benciltri(n-butil)amonio (0,41 g) en cloroformo (13 ml) se le añadieron agua (0,5 ml) y acetobromo-α-D-glucosa (2,7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 mol/l. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trató con metanol y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,38 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,0-2,1 (12H, m), 2-63 (3H, s), 3,85-3,95 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,4 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,2 Hz), 5,15-5,25 (1H, m), 5,25-5,4 (3H, m), 6,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,7 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,3 Hz), 12,96 (1H, s)

45

Ejemplo de Referencia 25

2'-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6'-(metoxicarbonilmetoxi)acetofenona

50 A una solución de 2'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6'-hidroxiacetofenona (0,6 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,26 g) y bromoacetato de metilo (0,13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,62 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 4,2 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 5,4 Hz), 4,64 (2H, s), 5,0 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,1-5,2 (1H, m), 5,2-5,3 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8,3 Hz)

60

Ejemplo 12

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(3-hidroxifenil)etil]-benzofurano

65 A una mezcla de 2'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6'-(metoxicarbonilmetoxi)acetofenona (0,2 g) y

3-benciloxibenzaldehído (84 mg) en etanol (4 ml) se le añadieron agua (1 ml) e hidróxido potásico (0,24 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 10 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (6 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en ácido acético (2,2 ml). A la solución se le añadieron acetato sódico (0,39 g) y anhídrido acético (0,39 ml) y la mezcla se agitó a 115 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 3/2) para dar 3-[2-(3-acetoxifenil)etil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)benzofurano (48 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,015 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,09 ml) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por extracción en fase sólida sobre ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (27 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:
2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,4-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,8 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,28 (1H, s)

Ejemplo 13

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(2-hidroxifenil)etil]-benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 12 usando 2-benciloxibenzaldehído en lugar de 3-benciloxibenzaldehído.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:
2,95-3,2 (4H, m), 3,4-3,55 (3H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,4 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 1,9 Hz), 5,17 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,65-6,8 (2H, m), 6,9-7,05 (2H, m), 7,05-7,1 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,3 (1H, s)

Ejemplo 14

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-hidroxifenil)etil]-benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 12 usando 4-benciloxibenzaldehído en lugar de 3-benciloxibenzaldehído.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:
2,8-3,1 (3H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,7 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,65-6,7 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,0-7,1 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 26

6'-Hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)acetofenona

A una mezcla de 2',6'-dihidroxiacetofenona (6 g) y carbonato potásico (5,72 g) en acetona (20 ml) se le añadió bromoacetato de metilo (3,73 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (7,89 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:
2,8 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,72 (2H, s), 6,24 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,0 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,0 Hz), 7,32 (1H, t, J = 8,4 Hz), 13,22 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 27

2'-Carboximatoxi-6'-hidroxi-4-(3-hidroxipropoxi)dihidrochalcona

Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (1 g), 3-bromopropiléter de bencilo (1,52 ml), carbonato de cesio (3,2 g) y una cantidad catalítica de yoduro sódico en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en etanol (16 ml). A la solución se le añadió 6'-hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi) acetofenona (1,71 g), agua (4 ml) e hidróxido potásico (5,13 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una

atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la solución se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (12 ml) - acetato de etilo (6 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración. El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,8 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

1,75-1,9 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,22 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,54 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,5 (1H, s a), 4,72 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,3 Hz), 11,1 (1H, s), 12,85-13,3 (1H, a)

Ejemplo de Referencia 28

2'-Carboximatoxi-6'-hidroxi-3-(2-hidroxi-etoxi)dihidrochalcona

A una suspensión de 6'-hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)acetofenona (1 g) y 3-(2-hidroxi-etoxi) benzaldehído (0,74 g) en etanol (12 ml) se le añadieron agua (3 ml) e hidróxido potásico (3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la solución se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trató con éter dietílico y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,6 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

2,88 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,69 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,95 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,73 (2H, s), 4,81 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,7-6,85 (3H, m), 7,15 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,3 Hz), 11,06 (1H, s), 13,06 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 29

2'-Carboximatoxi-6'-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)dihidrochalcona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 28 usando 4-(2-hidroxi-etoxi)benzaldehído en lugar de 3-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldehído.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

2,8-2,9 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,9-3,95 (2H, m), 4,72(2H, s), 4,8 (1H, s a), 6,4-6,55 (2H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 11,1 (1H, s), 13,05 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 30

4-Hidroxi-3-{2-[4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]etil}benzofurano

A una solución de 2'-carboximetoxi-6'-hidroxi-4-(3-hidroxi-propoxi)dihidrochalcona (2,8 g) en ácido acético (39,4 ml) se le añadieron acetato sódico (17,8 g) y anhídrido acético (17,9 ml), y la mezcla se agitó a 115 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó sucesivamente con agua dos veces, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se le añadió una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (26 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para dar el compuesto del título (0,45 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

1,8-1,9 (2H, m), 2,85-3,0 (4H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,5 (1H, t, J = 5,0 Hz), 6,6 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,8-6,85 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,48 (1H, s), 9,89 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 31

4-Hidroxi-3-{2-[3-(2-hidroxi-etoxi)fenil]etil}benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 30 usando 2'-carboximetoxi-6'-hidroxi-3-(2-hidroxi-etoxi)dihidrochalcona en lugar de 2'-carboximetoxi-6'-hidroxi-4-(3-hidroxi-propoxi)dihidrochalcona.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,95-3,05 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 5,15 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,2 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,0-7,15 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,23 (1H, s)

5 Ejemplo de Referencia 32

4-Hidroxi-3-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]etil}benzofurano

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 30 usando 2'-carboximetoxi-6'-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)dihidrochalcona en lugar de 2'-carboximetoxi-6'-hidroxi-4-(3-hidroxi-propoxi)dihidrochalcona.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

2,85-3,0 (4H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,81 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,6 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,05 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,48 (1H, s), 9,89 (1H, s)

15 Ejemplo 15

4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]etil}benzofurano

20 A una solución de 4-hidroxi-3-{2-[4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]etil}benzofurano (0,45 g) e imidazol (0,11 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió cloruro de terc-butildifenilsililo (0,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó sucesivamente con agua dos veces y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (8 ml). A la solución se añadieron 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetimidilo-α-D-glucopiranososa (0,42 g) y complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,11 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 3/2) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-(2-[4-(3-(terc-butildifenilsililo)-propoxi)fenil]etil}benzofurano (0,6 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). A la solución se le añadió fluoruro de tetra(n-butil)amonio (solución 1 mol/l de tetrahidrofurano, 1,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/2 - 1/2) para dar el compuesto del título (0,26 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

35 1,81 (1H, t, J = 5,5 Hz), 1,97 (3H, s), 2,0-2,1 (11H, m), 2,85-3,05 (4H, m), 3,8-3,95 (3H, m), 4,11 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,5 Hz), 5,15-5,25 (1H, m), 5,3-5,4 (3H, m), 6,75-6,85 (3H, m), 7,0-7,15 (3H, m), 7,15-7,2 (2H, m)

40 Ejemplo 16

4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[3-(2-hidroxi-etoxi)fenil]etil}benzofurano

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 15 usando 4-hidroxi-3-{2-[3-(2-hidroxi-etoxi)fenil]etil}benzofurano en lugar de 4-hidroxi-3-{2-[4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]etil}benzofurano.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,95-2,1 (12H, m), 2,35-2,5 (1H, m), 2,85-3,15 (4H, m), 3,85-4,0 (3H, m), 4,0-4,25 (3H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 5,3-5,45 (3H, m), 6,7-6,85 (4H, m), 7,15-7,3 (4H, m)

50 Ejemplo 17

4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]etil}benzofurano

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 15 usando 4-hidroxi-3-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]etil}benzofurano en lugar de 4-hidroxi-3-{2-[4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]etil}benzofurano.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

60 1,97 (3H, s), 2,025 (3H, s), 2,032 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,85-3,1 (4H, m), 3,85-4,0 (3H, m), 4,05-4,1 (2H, m), 4,17 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,5 Hz), 5,15-5,25 (1H, m), 5,3-5,4 (3H, m), 6,75-6,8 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,0-7,15 (3H, m), 7,15-7,25 (2H, m)

Ejemplo 18

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]etil}benzofurano

65 A una solución de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]etil}benzofurano (20

mg) en metanol (2 ml) se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,006 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por extracción en fase sólida sobre ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (14 mg).

5 ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

1,9-2,0 (2H, m), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 3,9 (1H, dd, $J = 11,9$ Hz, 2,3 Hz), 4,04 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,05-7,15 (3H, m), 7,18 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,25 (1H, s)

10 Ejemplo 19

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-etil}benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18 usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]etil}benzofurano en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(3-hidroxipropoxi)-fenil]etil}benzofurano.

15

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,71 (1H, dd, $J = 12,1$ Hz, 5,7 Hz), 3,85 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,9 (1H, dd, $J = 12,1$ Hz, 2,2 Hz), 3,95-4,05 (2H, m), 5,18 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (1H, s)

20

Ejemplo 20

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-{2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-etil}benzofurano

25

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 18, usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[3-(2-hidroxietoxi)-fenil]etil}benzofurano en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(3-hidroxipropoxi)-fenil]etil}benzofurano.

MS (ESI, m/z): 478 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$

30

Ejemplo 21

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-(2-{4-[3-(2-hidroxietilamino)-propoxi]fenil}etil)benzofurano

35

A una solución de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(3-hidroxipropoxi)fenil]etil}benzofurano (0,23 g) y trietilamina (0,1 ml) en diclorometano (6 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,042 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar

40

4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-3-(2-{4-[3-(metanosulfoniloxi)propoxi]fenil}etil)benzofurano (0,25 g). El

45

4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-3-(2-{4-[3-(metanosulfoniloxi)propoxi]fenil}etil)benzofurano obtenido (30 mg) se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml) y etanol (0,5 ml). A la solución se le añadieron 2-aminoetanol (0,025 ml) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,04 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por extracción en fase sólida sobre ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (15 mg).

50

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

1,9-2,0 (2H, m), 2,73 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,8 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,65 (4H, m), 3,66 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,71 (1H, dd, $J = 12,0$ Hz, 5,8 Hz), 3,9 (1H, dd, $J = 12,0$ Hz, 2,2 Hz), 4,02 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,05-7,15 (3H, m), 7,18 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,25 (1H, s)

55

Ejemplo 22

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-{3-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]propoxi}fenil)etil]benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21 usando 1-(2-hidroxietil) piperazina en lugar de 2-aminoetanol.

60

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

1,9-2,0 (2H, m), 2,3-2,8 (12H, m), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,68 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,71 (1H, dd, $J = 12,3$ Hz, 5,8 Hz), 3,9 (1H, dd, $J = 12,3$ Hz, 2,2 Hz), 3,99 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,05-7,15 (3H, m), 7,18 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (1H, s)

65

Ejemplo 23

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-{3-[2-hidroxi-1,1-di-(metil)etilamino]propoxi}fenil)etil]benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21, usando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 2-aminoetanol.

5 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,05 (6H, s), 1,85-2,0 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,45 (3H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,6 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,25 (1H, s)

10

Ejemplo 24

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-{3-[2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)etilamino]propoxi}fenil)etil]benzofurano

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21, usando tris(hidroximetil)-aminometano en lugar de 2-aminoetanol.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,85-2,0 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,65 (10 H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,7 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,2 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,8-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,25 (1H, s)

20

Ejemplo 25

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-(2-{4-[2-(2-hidroxietilamino)-etoxi]fenil}etil)benzofurano

25

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21, usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]etil}benzofurano en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(3-hidroxi)propoxi]fenil}etil}benzofurano.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,78 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,85-3,1 (5H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 3,9 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,3 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,24 (1H, s)

30

Ejemplo 26

35

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-(2-{4-[2-(3-hidroxi)propil-amino]etoxi]fenil}etil)benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21, usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]etil}benzofurano y 3-amino-1-propanol en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(3-hidroxi)propoxi]fenil}etil}benzofurano y 2-aminoetanol, respectivamente.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,7-1,8 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,85-3,1 (5H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,7 (3H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,8 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, s)

45

Ejemplo 27

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-{2-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilamino]etoxi}fenil)etil]benzofurano

50

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21 usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]etil}benzofurano y 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(3-hidroxi)propoxi]fenil}etil}benzofurano y 2-aminoetanol, respectivamente.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,7-2,8 (1H, m), 2,85-3,1 (5H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,7 (8H, m), 3,71 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,7 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,1 Hz), 4,07 (2H, t, J = 5,3 Hz), 5,18 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,24 (1H, s)

55

60 Ejemplo 28

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-{2-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-(metil)etilamino]etoxi}fenil)etil]benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21 usando

65 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]etil}benzofurano y

2-amino-2-metil-1,3-propanodiol en lugar de
4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]etil]benzofurano y 2-aminoetanol, respectivamente.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

5 1,02 (3H, s), 2,85-3,1 (5H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,65 (8H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,8 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, s)

Ejemplo 29

10

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-{2-[2-hidroxi-1,1-di(metil)etilamino]etoxi}fenil)etil]benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21 usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(2-hidroxi)etoxi]fenil]etil]benzofurano y

15 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]etil]benzofurano y 2-aminoetanol, respectivamente.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

20 1,08 (6H, s), 2,85-3,1 (5H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,3-3,55 (5H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,8 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 4,05 (2H, t, J = 5,3 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,24 (1H, s)

Ejemplo 30

25 4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(3-{2-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilamino]etoxi}fenil)etil]benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21 usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[3-(2-hidroxi)etoxi]fenil]etil]benzofurano y

30 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]etil]benzofurano y 2-aminoetanol, respectivamente.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

35 2,7-2,8 (1H, m), 2,85-3,1 (5H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,4-3,7 (8H, m), 3,72 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,7 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz), 4,0-4,15 (2H, m), 5,2 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,25 (2H, m), 7,3 (1H, s)

Ejemplo 31

40 4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(3-{2-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-(metil)etilamino]etoxi}fenil)etil]benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21 usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[3-(2-hidroxi)etoxi]fenil]etil]benzofurano y

45 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]etil]benzofurano y 2-aminoetanol, respectivamente.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

50 1,03 (3H, s), 2,85-3,1 (5H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,55 (7H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 3,95-4,1 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,65-6,9 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,1-7,25 (2H, m), 7,3 (1H, s)

Ejemplo 32

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(3-{2-[2-hidroxi-1,1-di(metil)etilamino]etoxi}fenil)etil]benzofurano

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21 usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[3-(2-hidroxi)etoxi]fenil]etil]benzofurano y

60 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]etil]benzofurano y 2-aminoetanol, respectivamente.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,08 (6H, s), 2,85-3,25 (6H, m), 3,35-3,55 (5H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,7 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,2 Hz), 3,95-4,1 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,65-6,9 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,25 (2H, m), 7,29 (1H, s)

65 Ejemplo de Referencia 33

3-[2-[4-(2-Carboxietil)fenil]etil]-4-hidroxibenzofurano

5 A una suspensión de 6'-hidroxi-2'-(metoxicarbonil-metoxi)acetofenona (1 g) y ácido 4-formilcinámico (0,79 g) en etanol (10 ml) se le añadieron agua (2 ml) e hidróxido potásico (3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración. El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar

10 4-(2-carboxietil)-2'-(carboximetoxi)-6'-hidroxidihidrochalcona (1,55 g). Este material se disolvió en ácido acético (12 ml). A la solución se le añadieron acetato sódico (8,6 g) y anhídrido acético (8,6 ml) y la mezcla se agitó a 115 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con aguados veces. Al extracto se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,29 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

20 2,45-2,55 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 2,85-3,0 (4H, m), 6, 6 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 0,7 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 0,7 Hz), 7,05 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,1-7,2 (4H, m), 7,5 (1H, s), 9,9 (1H, s), 12,08 (1H, s)

Ejemplo 33

3-[2-(4-[2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]etil]fenil)etil]-4-(β-D-glucopiranosiloxi)benzofurano

25 A una solución de 3-[2-[4-(2-carboxietil)fenil]-etil]-4-hidroxibenzofurano (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 2-amino-2-metilpropionamida (33 mg), 1-hidroxibenzotriazol (33 mg), trietilamina (0,047 ml) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (93 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (5 ml). A la solución se le añadió 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetimidato-α-D-glucopiranososa (0,12 g). Después, se añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,032 ml) a la mezcla en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 -diclorometano/metanol = 20/1) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-[2-[1-carbamoil-1-(metil)etilcarbamoi]etil]fenil)etil]benzofurano (57 mg). Este material se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,015 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por extracción en fase sólida sobre ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (36 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

45 1,36 (3H, s), 1,37 (3H, s), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,9-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3, 55-3, 65 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,8 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,05-7,25 (6H, m), 7,26 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 34

3-[2-(4-Acetilaminofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano

50 A una mezcla de 6'-hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)acetofenona (2,24 g) y 4-acetilaminobenzaldehído (2,45 g) en etanol (30 ml) se le añadieron agua (10 ml) e hidróxido potásico (6,73 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (70 ml) y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar

55 4-acetilamino-2'-(carboximetoxi)-6'-hidroxichalcon (3,35 g). Una mezcla de la 4-acetilamino-2'-(carboximetoxi)-6'-hidroxichalcona obtenida (3,3 g) y polvo de paladio al 10%-carbono (1 g) en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración. El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en ácido acético (13,2 ml). A la solución se le añadieron acetato sódico (4,77 g) y anhídrido acético (4,8 ml) y la mezcla se agitó a 115 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (30 ml) y acetato de etilo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con diclorometano - metanol. Los cristales precipitados se

recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con diclorometano y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,86 g).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,1 (3H, s), 2,95-3,05 (4H, m), 6,56 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 0,6 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 0,6 Hz), 7,0-7,05 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m)

Ejemplo 34

3-[2-(4-Acetilaminofenil)etil]-4-(β-D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

A una mezcla de 3-[2-(4-acetilaminofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (30 mg) y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetimidol-α-D-glucopiranososa (64 mg) en diclorometano (3 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,013 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se vertió en a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/3 - 1/2) para dar 3-[2-(4-acetilaminofenil)etil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)benzofurano (38 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,02 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 6/1) para dar el compuesto del título (12 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,1 (3H, s), 2,9-3,6 (8H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,5 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,3 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15-7,2 (3H, m), 7,27 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 35

3-[2-(4-Aminofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano

Una mezcla de 3-[2-(4-acetilaminofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (1,2 g) y n-propanol (4 ml) - solución acuosa 5 mol/l de hidróxido sódico (8 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (21 ml). La mezcla se vertió en a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con acetato de etilo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,51 g).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,85-3,0 (4H, m), 6,55 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 0,7 Hz), 6,65-6,7 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 0,7 Hz), 6,95-7,0 (2H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,19 (1H, s)

Ejemplo 35

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-metanosulfonilaminofenil)etil]benzofurano

A una mezcla de 3-[2-(4-aminofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (0,3 g) y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetimidol-α-D-glucopiranososa (0,65 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 -1/2 -1/5) para dar 3-[2-(4-aminofenil)etil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-benzofurano (0,36 g). A una solución del 3-[2-(4-aminofenil)etil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)benzofurano obtenido (50 mg) en diclorometano (3 ml) se le añadieron piridina (0,017 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,013 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por VARIAN BOND ELUT-SCX (eluyente: metanol) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-metanosulfonilaminofenil)-etil]benzofurano (40 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,02 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:

diclorometano/metanol = 8/1) para dar el compuesto del título (19 mg).

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

2,91 (3H, s), 2,95-3,25 (4H, m), 3,4-3,6 (4H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,7 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,25 (5H, m), 7,28 (1H, s)

5 Ejemplo 36

3-[2-(4-Formilaminofenil)etil]-4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35, usando ácido acético - ácido fórmico anhídrido en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

10

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

2,9-3,25 (4H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,6 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,0-7,5 (7H, m), 8,22 (0,75H, s), 8,63 (0,25H, s)

15 Ejemplo 37

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-ureidofenil)etil]-benzofurano

20

A una mezcla de 3-[2-(4-aminofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (0,3 g) y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tri-cloroacetimidol- α -D-glucopiranososa (0,65 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:

25

n-hexano/acetato de etilo = 1/1 -1/2 -1/5) para dar

3-[2-(4-aminofenil)etil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano (0,36 g). A una solución del

30

3-[2-(4-aminofenil)etil]-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)benzofurano obtenido (50 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió isocianato de trimetilsililo (0,014 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (0,3 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La

35

mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico al 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por VARIAN BOND ELUT-SCX (eluyente:

40

metanol) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-ureidofenil)etil]-benzofurano (20 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,02 ml)

35

y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el

40

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 5/1) para dar el compuesto del título (4 mg).

40

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

2,9-3,25 (4H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,7 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,05-7,3 (7H, m)

45

Ejemplo de Referencia 36

45

3-[2-(4-Bromofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano

50

A una mezcla de 6'-hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)acetofenona (2,24 g) y 4-bromobenzaldehído (2,78 g) en etanol (30 ml) se le añadieron agua (10 ml) e hidróxido potásico (6,73 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (70 ml) y los cristales precipitados se

55

recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar 4-bromo-2'-(carboximetoxi)-6'-hidroxichalcona (3,77 g). A una suspensión de la

60

4-bromo-2'-(carboximetoxi)-6'-hidroxichalcona (3,7 g) en benceno (150 ml) se le añadieron cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) (1,82 g) y trietilsilano (6,2 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. A la mezcla de

55

reacción se le añadieron una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico y éter dietílico, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se lavó con éter dietílico y se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y la

60

mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con n-hexano - acetato de etilo. Los cristales precipitados

60

se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con n-hexano y se secaron a presión reducida para dar 4-bromo-2'-(carboximetoxi)-6'-hidroxidihidrochalcona (1,1 g). Este material se disolvió en ácido acético (4,15 ml). A la

65

solución se le añadieron acetato sódico (1,5 g) y anhídrido acético (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 115 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se

65

lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol 1,5 ml) y la

65

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al

residuo se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (0,85 g)

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

2,95-3,1 (4H, m), 5,03 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 1,1 Hz), 7,05-7,15 (4H, m), 7,19 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 37

10 3-(2-{4-[1-Amino-1-(benciloxicarbonilimino)metil]fenil}-etil)-4-hidroxibenzofurano

Una suspensión de 3-[2-(4-bromofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (0,5 g), cianuro sódico (0,23 g), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (91 mg) y yoduro de cobre (I) (30 mg) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante tres días. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar 3-[2-(4-cianofenil)-etil]-4-hidroxibenzofurano (0,14 g). A una solución de hexametildisilazano (0,35 ml) en éter dietílico (2 ml) se le añadió n-butillitio (solución 2,46 mol/l en n-hexano, 0,7 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución del 3-[2-(4-cianofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (0,13 g) en éter dietílico (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l y la mezcla resultante se lavó con éter dietílico dos veces. La capa acuosa se basificó mediante la adición de una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico y la mezcla se vertió en a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con un disolvente mixto de diclorometano y metanol (5/1) (tres veces), y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 3-[2-(4-carbamimidofenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (0,11 g). Este material se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) - solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (5 ml). A la solución se le añadió cloroformiato de bencilo (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (5 ml) y la mezcla se vertió en a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (35 mg).

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

3,0-3,05 (4H, m), 4,71 (1H, d, J = 5,8 Hz), 5,23 (2H, s), 5,85 (1H, s a), 6,58 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 0,8 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,2-7,5 (8H, m), 7,75-7,8 (2H, m)

35 Ejemplo 38

3-[2-(4-Carbamimidofenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)benzofurano

A una mezcla de 3-(2-{4-[1-amino-1-(benciloxicarbonilimino)metil]fenil}etil)-4-hidroxibenzofurano (30 mg) y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetimidol- α -D-glucopiranososa (43 mg) en diclorometano (3 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,009 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 2/3) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-3-(2-{4-[1-amino-1-(benciloxicarbonilimino)metil]fenil}etil)benzofurano (42 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,02 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar 3-(2-{4-[1-amino-1-(benciloxicarbonilimino)metil]fenil}etil)-4-(β -D-glucopiranosiloxi)benzofurano (20 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración. El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (13 mg).

55 ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

3,05-3,6 (8H, m), 3,72 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,5 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 1,9 Hz), 5,2 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,2 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,27 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,2 Hz)

60 Ejemplo de Referencia 38

3-[2-(4-Carboxifenil)etil]-4-hidroxibenzofurano

65 A una mezcla de 2'-benciloxi-6'-hidroxiacetofenona (2,42 g) y 4-formilbenzoato de metilo (2,46 g) en etanol (50 ml) se

le añadieron agua (15 ml) e hidróxido potásico (6,73 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (70 ml) y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar 2'-benciloxi-4-carboxi-6'-hidroxichalcona (3,55 g). Este material se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (35 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (3,88 g) y bromoacetato de metilo (1,95 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (20 ml) - acetato de etilo (10 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. El material insoluble se retiró por filtración. El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida y el residuo se trató con *n*-hexano. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar 6'-hidroxi-2'-(metoxicarbonilmetoxi)-4-(metoxicarbonilmetoxicarbonil)dihydrochalcona (2,56 g). Este material se suspendió en metanol (17 ml). A la suspensión se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 3,35 ml) y la mezcla se calentó a relojo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron metanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (50 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido clorhídrico 2 mol/l (55 ml) y agua (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar 2-carboxi-3-[2-(4-carboxifenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (1,45 g). Este material se suspendió en quinolina (12 ml). A la suspensión se le añadió una cantidad catalítica de polvo de cobre y la mezcla se agitó a 200 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l y acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica se separó del filtrado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título (80 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

3,0-3,15 (4H, m), 6,55-6,6 (1H, m), 6,85-6,9 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,3-7,35 (2H, m), 7,9-7,95 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 39

3-[2-(4-Carbamoilfenil)etil]-4-hidroxibenzofurano

A una mezcla de 3-[2-(4-carboxifenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (80 mg), hidrógeno carbonato de amonio (90 mg) y piridina (0,091 ml) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,1 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (0,52 ml), la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sucesivamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1) y VARIAN BOND ELUT-SAX (eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (50 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

3,0-3,15 (4H, m), 6,57 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 0,6 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 0,6 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,75-7,8 (2H, m)

Ejemplo 39

3-[2-(4-Carbamoilfenil)etil]-4-(β-D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

A una mezcla de 3-[2-(4-carbamoilfenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (50 mg) y 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-tricloraacetimidol-α-*D*-glucopiranosiloxi (96 mg) en diclorometano (3 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,022 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-carbamoilfenil)etil]benzofurano (80 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,02 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con diclorometano. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar el

compuesto del título (13 mg).

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

3,0-3,6 (8H, m), 3,71 (1H, dd, $J = 12,0$ Hz, 5,8 Hz), 3,91 (1H, dd, $J = 12,0$ Hz, 2,2 Hz), 5,19 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,3-7,35 (2H, m), 7,75-7,8 (2H, m)

5

Ejemplo de Referencia 40

6'-Hidroxi-2'-(tetrahidropiran-2-iloxi)acetofenona

10 Se disolvió 2',6'-dihidroxiacetofenona (5,0 g) en dioxano (20 ml) y 3,4-dihidro-2H-pirano (16 ml). A la solución se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,21 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 5% de carbonato potásico. La capa orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico y la capa acuosa se neutralizó hasta que el pH fue aproximadamente 8. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para dar el compuesto del título (5,64 g).

15

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

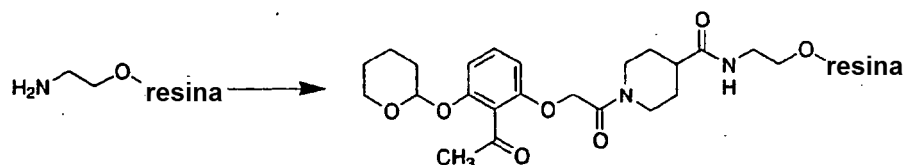
1,6-2,0 (6H, m), 2,75 (3H, s), 3,7-3,75 (1H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 5,53 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J = 8,4$, 1,0 Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 8,4$, 1,0 Hz), 7,32 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 13,08 (1H, s)

20

Ejemplo 40

3-[2-(Furan-2-il)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)benzofurano

Proceso 1)

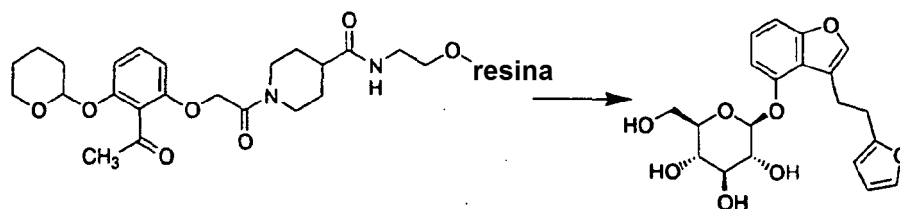


25

Se suspendió resina Argogel (marca registrada)- NH_2 (Argonote: 0,43 mmol/g; 5,0 g) en *N,N*-dimetilformamida, y la suspensión se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. El exceso de disolvente se retiró. Se disolvieron ácido *N*-9-(fluorenilmetoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (3,78 g) y 1-hidroxibenzotriazol (1,45 g) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml). A la solución se le añadió *N,N*-diisopropilcarbodiimida (1,68 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se añadió a la resina anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El exceso de disolvente se retiró y la resina se lavó con diclorometano (tres veces), *N,N*-dimetilformamida (tres veces) y diclorometano (tres veces). El mismo proceso de lavado se repitió dos veces. La resina obtenida se trató con una solución de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno al 2% en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se retiró. La resina se trató adicionalmente con una solución de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno al 2% en *N,N*-dimetilformamida durante 30 minutos y el disolvente se retiró. La resina se lavó con diclorometano (tres veces), *N,N*-dimetilformamida (tres veces), diclorometano (seis veces), *N,N*-dimetilformamida (tres veces) y diclorometano (tres veces). La resina obtenida se suspendió en diclorometano y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. El exceso de disolvente se retiró. A una solución de ácido bromoacético (2,99 g) en diclorometano (25 ml) se le añadió *N,N*-diisopropilcarbodiimida (1,68 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los precipitados generados se retiraron por filtración y el filtrado se añadió a la resina anterior. A la mezcla se le añadieron una solución de 4-dimetilaminopiridina (0,026 g) en diclorometano (1 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,24 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se retiró y la resina se lavó con diclorometano (tres veces). EL mismo procedimiento de condensación se repitió y el disolvente se retiró. La resina se lavó con diclorometano (seis veces), *N,N*-dimetilformamida (tres veces), diclorometano (seis veces), *N,N*-dimetilformamida (tres veces) y diclorometano (tres veces). La resina obtenida se suspendió en *N,N*-dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El exceso de disolvente se retiró. Una solución de 6'-hidroxi-2'-(tetrahidropiran-2-iloxi)acetofenona (2,03 g) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml) se añadió a la resina anterior. A la mezcla se le añadió carbonato potásico (2,08 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se retiró y la resina se lavó con una solución acuosa al 50% de tetrahidrofurano (cinco veces), metanol (tres veces), *N,N*-dimetilformamida (tres veces) y diclorometano (tres veces). La resina se secó a presión reducida.

50

Proceso 2)



La resina obtenida en el proceso 1 (0,70 g) se suspendió en etanol y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. El exceso de disolvente se retiró. Una solución de 2-furaldehído (0,15 g) en etanol (5 ml), etanol (2 ml) y solución acuosa al 5 mol/l de hidróxido potásico (0,3 ml) se añadieron a la resina anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se retiró y la resina se lavó con metanol (tres veces), *N,N*-dimetilformamida (tres veces) y diclorometano (seis veces). La resina obtenida se suspendió en benceno y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. El exceso de disolvente se retiró. Una suspensión de cloruro de tris-(trifenilfosfina)rodio (I) (0,084 g) en benceno (5 ml), benceno (2 ml) y trietilsilano (0,48 ml) se añadieron a la resina anterior y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró y la resina se lavó con diclorometano (cinco veces), *N,N*-dimetilformamida (cinco veces), metanol (cinco veces) y *N,N*-dimetilformamida (tres veces). Se añadió *N,N*-dimetilformamida a la resina obtenida y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El exceso de disolvente se retiró. Una suspensión de terc-butóxido sódico (0,087 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadieron a la resina anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una pequeña cantidad de agua y el disolvente se retiró. La resina se lavó con *N,N*-dimetilformamida (tres veces), diclorometano (tres veces), *N,N*-dimetilformamida (tres veces) y diclorometano (tres veces). La resina obtenida se suspendió en etanol y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El exceso de disolvente se retiró. A la resina se le añadieron una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,12 g) en etanol (5 ml) y etanol (2 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró y la resina se lavó con etanol (tres veces), diclorometano (tres veces), metanol (tres veces), *N,N*-dimetilformamida (tres veces) y diclorometano (tres veces). A la resina obtenida se le añadieron una solución de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-tricloraacetimidato- α -D-glucopiranosil- α -D-glucopiranosil (0,45 g) en diclorometano (5 ml), diclorometano (2 ml) y complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,11 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El disolvente se retiró y la resina se lavó con diclorometano (cinco veces), *N,N*-dimetilformamida (cinco veces) y metanol (cinco veces). La resina obtenida se suspendió en etanol y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. El exceso de disolvente se retiró. A la resina se le añadieron etanol (3,5 ml) y una solución acuosa 5 mol/l de hidróxido potásico (3,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 20 horas. La resina se retiró por filtración y la resina se lavó con etanol. Los disolventes de lavado se combinaron y se concentraron, y el residuo se suspendió en agua (10 ml). La mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido cítrico y se purificó por extracción en fase sólida sobre ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol). El filtrado se concentró a presión reducida y una suspensión de del residuo obtenido y una cantidad catalítica de polvo de cobre en quinolina (1 ml) se calentó a 200 °C durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración y se lavó con metanol. Los disolventes se combinaron y se concentraron a alta presión de vacío usando un evaporador centrífugo. El residuo se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa (Shiseido CAPCELL PAK UG5 ODS, 5 μ m, 120 Å, 20 x 50 mm, gradiente lineal, agua/acetonitrilo = 90/10 -10/90), y las fracciones se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,006 g).

MS (ESI, *m/z*): 408 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 41

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(2-piridil)etil]benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 2-formilpiridina en lugar de 2-furaldehído.

MS (ESI, *m/z*): 402 [M+H]⁺

Ejemplo 42

50 4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(3-piridil)etil]benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 3-formilpiridina en lugar de 2-furaldehído.

MS (ESI, *m/z*): 402 [M+H]⁺

Ejemplo 43

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-piridil)etil]benzofurano

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-formilpiridina en lugar de 2-furaldehído.

MS (ESI, m/z): 402 [M+H]⁺

Ejemplo 44

10

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-metoxibenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.

15 MS (ESI, m/z): 448 [M+NH₄]⁺

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,9 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,1 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,25 (1H, s)

20

Ejemplo 45

3-[2-(Benzofuran-2-il)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 2-formilbenzofurano en lugar de 2-furaldehído.

MS (ESI, m/z): 458 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 46

30

3-[2-(4-Dimetilaminofenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-dimetilaminobenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.

35 MS (ESI, m/z): 444 [M+H]⁺

Ejemplo 47

40

3-[2-(4-Carboxifenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando metil 4-formilbenzoato en lugar de 2-furaldehído.

MS (ESI, m/z): 462 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 48

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-[3-(fenil)fenil]etil]-benzofurano

- 50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 3-fenilbenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.

MS (ESI, m/z): 494 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 49

55 4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-metanosulfonilfenil)-etil]benzofurano

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-metanosulfonilbenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.

MS (ESI, m/z): 496 [M+NH₄]⁺

60

Ejemplo 50

3-[2-(4-Aminofenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-acetilaminobenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 416 [M+H]⁺

Ejemplo 51

10 3-[2-(2-Fluorofenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 2-fluorobenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
15 MS (ESI, m/z): 436 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 52

20 3-[2-(3-Fluorofenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 3-fluorobenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 436 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 53

25 3-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-fluorobenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
30 MS (ESI, m/z): 436 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 54

35 4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 2,4-dimetilbenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 446 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 55

40 3-[2-(4-Etilfenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- 45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-etilbenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 446 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 56

50 4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 3,4-dimetilbenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
55 MS (ESI, m/z): 446 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 57

60 4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-isopropilfenil)etil]-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-isopropilbenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 460 [M+NH₄]⁺

65

Ejemplo 58

3-[2-(2-Clorofenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 2-clorobenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 452 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 59

10 3-[2-(3-Clorofenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 3-clorobenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
15 MS (ESI, m/z): 452 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 60

20 3-[2-(4-Clorofenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-clorobenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 452 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 61

3-[2-(4-Etoxifenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-etoxibenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
30 MS (ESI, m/z): 462 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 62

35 4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-metiltiofenil)etil]-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-metiltiobenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 464 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 63

4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(naftalen-2-il)etil]-benzofurano

- 45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 2-naftoaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 468 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 64

50 3-[2-(4-Butilfenil)etil]-4-(β -D-glucopiranosiloxi)-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-butilbenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
55 MS (ESI, m/z): 474 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 65

60 4-(β -D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-isobutilfenil)etil]-benzofurano

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-isobutilbenzaldehído en lugar de 2-furaldehído.
MS (ESI, m/z): 474 [M+NH₄]⁺

65

Ejemplo de Referencia 41

4-(3-Benciloxipropil)benzaldehído

5 A una solución de dietilfosfonoacetato de etilo (1,96 ml) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió hidruro sódico (60%, 0,39 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de tereftalaldehído mono(dietilacetato) (1,86 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. A una solución del residuo en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió polvo de platino al 5%-carbono (0,22 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en éter dietílico (10 ml) se le añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,44 g) en éter dietílico (30 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en hielo. A la mezcla se le añadió sucesivamente agua (0,6 ml), una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico (0,6 ml) y agua (1,8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió hidruro sódico (60%, 0,46 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió bromuro de bencilo (0,99 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua con hielo y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. A una solución del residuo en tetrahidrofurano (24 ml) se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (4,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,18 g).

25 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ ppm:
1,9-2,0 (2H, m), 2,81 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,49 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,51 (2H, s), 7,25-7,4 (7H, m), 7,75-7,85 (2H, m), 9,97 (1H, s)

30 Ejemplo de Referencia 42

2',6'-Dihidroxi-4'-metilacetofenona

35 A una solución de orcinol (30 g) en piridina (240 ml) se le añadió anhídrido acético (91 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar diacetato orcinol (43,7 g). A una suspensión de cloruro de aluminio (19,3 g) en clorobenceno (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de diacetato de orcinol (10 g) en clorobenceno (8 ml) a 90 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l refrigerado en hielo y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió *n*-hexano (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (7,2 g).

45 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ ppm:
2,24 (3H, s), 2,7 (3H, s), 6,21 (2H, s), 8,8-9,85 (2H, a)

Ejemplo de Referencia 43

50 2'-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-6'-hidroxi-4'-metilacetofenona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 24 usando 2',6'-dihidroxi-4'-metilacetofenona en lugar de 2',6'-dihidroxiacetofenona.

55 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ ppm:
2,04 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,59 (3H, s), 3,85-3,95 (1H, m), 4,17 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, 2-6 Hz), 4,26 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, 5,5 Hz), 5,15-5,25 (1H, m), 5,25-5,4 (3H, m), 6,28 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 13,1 (1 H, s)

Ejemplo de Referencia 44

60 2'-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-6'-metoxicarboniloxi-4'-metilacetofenona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 25 usando 2'-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-6'-hidroxi-4'-metilacetofenona en lugar de 2'-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiloxi)-6'-hidroxiacetofenona.

65

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,106 (3H, s), 2,111 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,85-3,9 (1H, m), 4,15-4,3 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,05-5,15 (1H, m), 5,2-5,3 (2H, m), 6,35 (1H, s), 6,6 (1H, s)

5 Ejemplo 66

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-6-metil-3-[2-(4-metilfenil)-etil]benzofurano

10 A una suspensión de 2'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6'-metoxicarbonilmetoxi-4'-metil-acetofenona (0,35 g) y p-tolualdehído (81 mg) en etanol (10 ml) se le añadieron agua (1,7 ml) e hidróxido potásico (0,41 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l (7,5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (6 ml) - tetrahidrofurano (1 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,11 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato sódico (1,15 g), ácido acético (6 ml) y anhídrido acético (1,16 ml) y la mezcla se agitó a 115 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico dos veces, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo = 2/1) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6-metil-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzofurano (0,11 g). Este material se disolvió en metanol (5 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,036 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por VARIAN BOND ELUT-SCX (eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (74 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

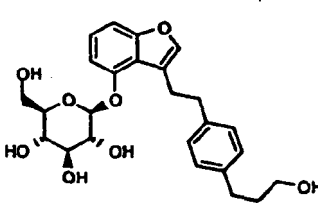
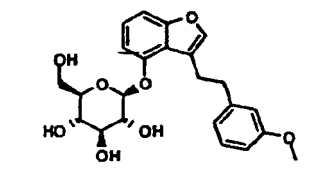
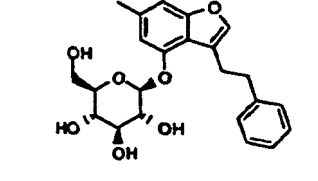
2,28 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,85-3,2 (4H, m), 3,35-3,6 (4H, m), 3,7-HH, dd, J = 12,1 Hz, 5,9 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 5,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,8 (1H, s), 6,9 (1H, s), 7,0-7,15 (4H, m), 7,17 (1H, s)

30 Ejemplos 67 - 71

Los compuestos descritos en la Tabla 1 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 12 o Ejemplo 66 usando los materiales de partida correspondientes.

35

[Tabla 1]

| Ejemplo N° | Estructura | ¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: |
|------------|---|--|
| Ejemplo 67 |  | 1,75-1,85 (2H, m), 2-63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,65 (6H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,5 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 1,7 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,05-7,15 (5H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,25 (1H, s) |
| Ejemplo 68 |  | 2,9-3,25 (4H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,75 (4H, m), 3,91 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 5,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,7 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,05-7,25 (3H, m), 7,27 (1H, s) |
| Ejemplo 69 |  | 2,42 (3H, s), 2,9-3,2 (4H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,6 (3H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 6,0 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,0 Hz), 5,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,81 (1H, s), 6,9 (1H, s), 7,1-7,3 (6H, m) |

(Continuación)

| Ejemplo N° | Estructura | ¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: |
|------------|------------|---|
| Ejemplo 70 | | 2,42 (3H, s), 2,85-3,2 (4H, m), 3,35-3,6 (4H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,91 (1H, dd, J=12,1 Hz, 2,2 Hz), 5,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75-6,85 (3H, m), 6,9 (1H, s), 7,1-7,15 (2H, m), 7,17 (1H, s) |
| Ejemplo 71 | | 2,42 (3H, s), 2,8-3,2 (4H, m), 3,35-3,6 (4H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,7 Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75-6,95 (4H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,17 (1H, s) |

Ejemplos 72 - 81

5

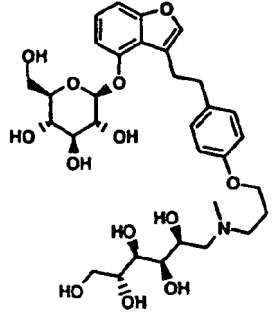
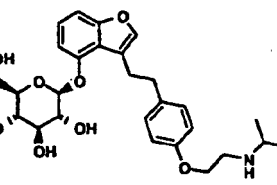
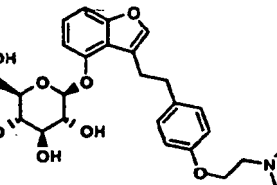
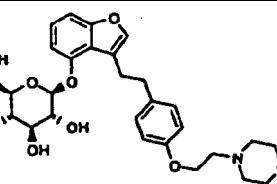
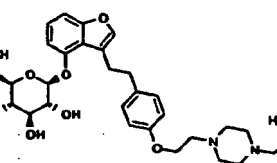
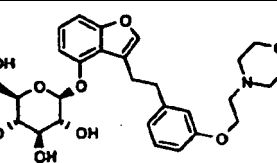
Los compuestos que se describen en las Tablas 2 y 3 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 21 usando los materiales de partida correspondientes.

[Tabla 2]

| Ejemplo N° | Estructura | ¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: |
|------------|------------|---|
| Ejemplo 72 | | 2,57 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,85-3,25 (8H, m), 3,35-3,65 (4H, m), 3,71 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,7 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,2 Hz), 4,14 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85-6,9 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,1-7,3 (4H, m) |
| Ejemplo 73 | | 1,95-2,1 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,85-3,25 (8H, m), 3,35-3,65 (4H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,6 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,1 Hz), 3,95-4,1 (2H, m), 5,18 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,05-7,3 (5H, m) |
| Ejemplo 74 | | 2,5 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,85-3,25 (8H, m), 3,4-3,7 (4H, m), 3,72 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,5 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,0 Hz), 4,05-4,15 (2H, m), 5,2 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz), 6,8-6,95 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,05-7,25 (3H, m), 7,31 (1H, s) |
| Ejemplo 75 | | 2,41 (3H, s), 2-63 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 7,0 Hz), 2-69 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 5,3 Hz), 2,85-3,1 (5H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,75 (5H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 3,85-3,95 (2H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,26 (1H, s) |

10

(Continuación)

| Ejemplo N° | Estructura | ¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: |
|------------|---|--|
| Ejemplo 76 |  | 1,9-2,0 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,5-2,75 (4H, m), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (3H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,75-3,8 (2H, m), 3,85-3,95 (2H, m), 3,99 (2H,t, J = 6,3 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,1 -7,15 (2H, m), 7,18 (1H,t, J = 8,1 Hz), 7,26 (1H, s) |
| Ejemplo 77 |  | 1,35 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,85-3,1 (3H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,65 (7H, m), 3,72 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,6 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 4,15-4,25 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,1-7,25 (4H, m) |
| Ejemplo 78 |  | 2,8-3,1 (9H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,6 (6H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,5 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz), 4,2-4,3 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,1-7,25 (4H, m) |
| Ejemplo 79 |  | 2,85-3,6 (14H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,7 Hz), 3,75-3,95 (5H, m), 4,2-4,3 (2H, m), 5,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,1-7,25 (4H, m) |
| Ejemplo 80 |  | 2,3-3,1 (15H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,67 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,7 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,8-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,1 -7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,25 (1H, s) |
| Ejemplo 81 |  | 2,5-2-65 (4H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 2,9-3,25 (4H, m), 3,35-3,75 (9H, m), 3,91 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 4,0-4,15 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,1 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,25 (2H, m), 7,27 (1H, s) |

Ejemplo de Referencia 45

5

3-[2-(4-Benciloxicarbonilfenil)etil]-4-hidroxibenzofurano

A una solución de 3-[2-(4-carboxifenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (0,25 g) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadieron alcohol bencilico (96 mg), trifetilfosfina (0,26 g) y azodicarboxilato de dietilo (solución al 40% en tolueno, 0,43 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (0,26 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

3,05-3,15 (4H, m), 5,07 (1H, s), 5,36 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 0,8 Hz), 7,0-7,15 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,25-7,3 (2H, m), 7,3-7,5 (5H, m), 7,95-8,05 (2H, m)

15

Ejemplo de Referencia 46

3-{2-[4-(2-Benciloxicarboniletíl)fenil]etil}-4-hidroxibenzofurano

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 45 usando 3-{2-[4-(2-carboxietíl)fenil]etil}-4-hidroxibenzofurano en lugar de 3-[2-(4-carboxifenil)etil]-4-hidroxibenzofurano.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,9-3,15 (6H, m), 5,08 (1H, s), 5,12 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 1,1 Hz), 7,0-7,2 (6H, m), 7,22 (1H, s), 7,25-7,4 (5H, m)

10

Ejemplo 82

4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]benzofurano

15 3-[2-(4-Benciloxicarbonilfenil)etil]-4-hidroxibenzofurano (0,26 g) y

2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetimidato-α-D-glucopiranosiloxi (0,41 g) se disolvieron en diclorometano (5 ml) - acetato de etilo (3 ml). A la solución se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,044 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/2 - 2/3) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-benciloxicarbonilfenil)etil]benzofurano (0,44 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,2 g) y la mezcla se le agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,37 g).

20

25

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,96 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,95-3,15 (4H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 4,25-4,4 (1H, m), 5,1-5,25 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 5,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,9-7,0 (1H, m), 7,1-7,35 (5H, m), 7,85-7,95 (2H, m)

30

Ejemplo 83

4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-carboxietíl)fenil]etil}benzofurano

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 82 usando 3-{2-[4-(2-benciloxicarboniletíl)fenil]etil}-4-hidroxibenzofurano en lugar de 3-[2-(4-benciloxicarbonilfenil)etil]-4-hidroxibenzofurano.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,96 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-3,1 (6H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,7 Hz), 5,15-5,25 (1H, m), 5,3-5,4 (3H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,05-7,15 (5H, m), 7,15-7,25 (2H, m)

40

Ejemplo 84

4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(carboximetilcarbamoil)fenil]etil]benzofurano

45

A una solución de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]benzofurano (0,12 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron 2-aminoacetato de bencilo clorhidrato (48 mg), 1-hidroxibenzotriazol (32 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (77 mg) y trietilamina (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo = 1/1 - 1/2) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(benciloxicarbonilmetilcarbamoil)fenil]etil]benzofurano (94 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (40 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (82 mg).

50

55

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,95 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,95-3,15 (4H, m), 4,07 (2H, s), 4,1-4,2 (2H, m), 4,32 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 5,6 Hz), 5,1-5,2 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 5,63 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,35 (5H, m), 7,7-7,8 (2H, m)

60

Ejemplo 85

4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-[2-(carboximetilcarbamoil)etil]fenil)etil]benzofurano

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 84 usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(2-carboxietil)-fenil]etil]benzofurano en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]-benzofurano.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 10 1,95 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,45-2,55 (2H, m), 2,8-3,05 (6H, m), 3,87 (2H, s), 4,1-4,2 (2H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 5,1-5,2 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05-7,25 (7H, m)

Ejemplo de Referencia 47

- 15 2-Amino-2-metilpropionato de bencilo clorhidrato

A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropiónico (4,06 g) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se le añadieron carbonato potásico (4,15 g) y bromuro de bencilo (2,85 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo (sólido) se trató con *n*-hexano y se enfrió por filtración. Los cristales se secaron a presión reducida para dar 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropionato de bencilo (4,44 g). A la 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropionato de bencilo obtenida (4,44 g) se le añadió ácido clorhídrico 4 mol/l (solución en 1,4-dioxano, 15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y la mezcla se agitó durante 1 hora. El material insoluble se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,4 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm:

1,49 (6H, s), 5,25 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m), 8,54 (3H, s a)

- 30 Ejemplo 86

4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-[2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etil]fenil)etil]-benzofurano

- 35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 84 usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-[4-(2-carboxietil)-fenil]etil]benzofurano y 2-amino-2-metilpropionato de bencilo clorhidrato en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]benzofurano y 2-aminoacetato de bencilo clorhidrato, respectivamente.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 40 1,4 (6H, s), 1,95 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,75-3,1 (6H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 4,31 (1H, dd, J = 12-6 Hz, 5,4 Hz), 5,1-5,2 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,05-7,15 (5H, m), 7,15-7,25 (2H, m)

Ejemplo 87

- 45 4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[(E)-2-(4-bromofenil)vinil]benzofurano

- 50 A una suspensión de 2'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-6'-(metoxicarbonilmetoxi)acetofenona (0,55 g) y 4-bromobenzaldehído (0,19 g) en etanol (9 ml) se le añadieron agua (3 ml) e hidróxido potásico (0,67 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (7 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato sódico (1,97 g), ácido acético (5 ml) y anhídrido acético (2,08 ml), y la mezcla se agitó a 115 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 3/2) para dar el compuesto del título (0,2 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

- 60 1,84 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,065 (3H, s), 2,073 (3H, s), 3,9-4,0 (1H, m), 4,18 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 5,6 Hz), 5,15-5,4 (3H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7,2-7,35 (3H, m), 7,4-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,81 (1H, s)

Ejemplo 88

4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[(E)-2-{4-[(E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}vinil]benzofurano

- 5 Una mezcla de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[(E)-2-(4-bromofenil)vinil]benzofurano (0,2 g), ácido 3-butenico (0,053 ml), trietilamina (0,22 ml), acetato de paladio (II) (7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (19 mg) en acetonitrilo (4 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-diclorometano/metanol= 20/1) para dar el compuesto del título (0,17 g).

- 10 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:
1,83 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,07 (3H, s), 3,3-3,35 (2H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,4 Hz), 4,33 (1 H, dd, J = 12,3 Hz, 5,4 Hz), 5,2-5,4 (3H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,25-6,4 (1H, m), 6,5-6,6 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 16,7 Hz), 7,15-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,81 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 48

Clorhidrato de 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-(benciloxicarbonil)-piperazina

- 20 A una solución de propionato de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilo (4,06 g) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se le añadieron 1-(benciloxicarbonil)piperazina (6,6 g), 1-hidroxibenzotriazol (3,24 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (7,67 g) y trietilamina (11,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico 4 mol/l (solución en 1,4-dioxano, 25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico (50 ml) y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido recogido se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,65 g).

- 30 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:
1,55 (6H, s), 3,35-3,5 (4H, m), 3,5-3,65 (4H, m), 5,1 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m), 8,24 (3H, s a)

Ejemplo 89

- 35 4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-{1-[(piperazin-1-il)-carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etil}fenil)etil]benzofurano

- A una solución de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-{2-[4-(2-carboxietil)fenil]etil]benzofurano (0,13 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron clorhidrato de 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-(benciloxicarbonil)-piperazina (82 mg), 1-hidroxibenzotriazol (32 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (77 mg) y trietilamina (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1 -15/1) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-[2-(4-{2-[1-[(4-(benciloxicarbonil)piperazin-1-il]-carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etil}fenil)etil]-benzofurano (0,1 g). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (40 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración. La solución del filtrado se retiró a presión reducida para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-{2-[4-(2-{1-[(piperazin-1-il)-carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etil}fenil)etil]benzofurano (85 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,03 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,015 ml) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por extracción en fase sólida sobre ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (41 mg).

- 55 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:
1,36 (6H, s), 2,49 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,7-3,25 (1 OH, m), 3,35-3,7 (8H, m), 3,72 (1H, dd, J = 12, 1 Hz, 5,5 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 1,9 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,05-7,25 (6H, m), 7,27 (1H, s)

Ejemplo 90

- 60 4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-{2-[1-[(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-etil}fenil)etil]benzofurano

- A una solución de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etil}fenil)etil]benzofurano (0,14 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron

1-(2-hidroxi-etil)piperazina (30 mg), 1-hidroxibenzotriazol (31 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (74 mg) y trietilamina (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1 - 5/1) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-[2-(4-{2-[1-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etil]fenil]etil]-benzofurano (0,11 g). Este material se disolvió en metanol (4 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,03 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,015 ml) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por extracción en fase sólida sobre ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (60 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,36 (6H, s), 2,3-2,55 (8H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,9-3,25 (4H, m), 3,35-3,7 (10H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,5 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,0-7,3 (7H, m)

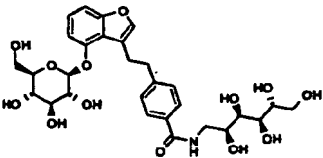
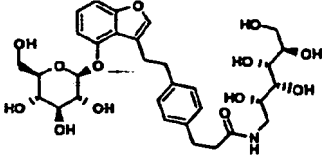
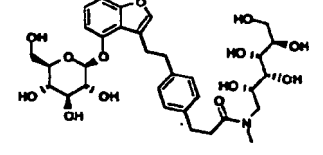
Ejemplos 91 - 99

Los compuestos que se describen en las Tablas 4 y 5 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 89 o Ejemplo 90 usando los materiales de partida correspondientes.

[Tabla 4]

| Ejemplo N° | Estructura | ¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm: |
|------------|------------|---|
| Ejemplo 91 | | 1,35-2,1 (6H, m), 2,8-2,95 (2H, m), 3,0-3,65 (8H, m), 3,72 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 5,6 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,5-4,65 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,15-7,3 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,2 Hz) |
| Ejemplo 92 | | 1,47 (6H, s), 2,75-2,9 (4H, m), 3,0-3,3 (4H, m), 3,35-3,8 (9H, m), 3,91 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,3 Hz), 3,99 (2H, s), 5,19 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,26 (1H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,2 Hz) |
| Ejemplo 93 | | 1,1-1,85 (6H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,7-3,25 (8H, m), 3,35-3,6 (4H, m), 3,73 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,6 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 4,2-4,35 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05-7,25 (6H, m), 7,28 (1H, s) |
| Ejemplo 94 | | 1,43 (6H, s), 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,75-3,25 (10H, m), 3,35-3,8 (11H, m), 3,9 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 1,8 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,05-7,25 (6H, m), 7,27 (1H, s) |
| Ejemplo 95 | | 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,1-2,25 (2H, m), 2,5-2,85 (6H, m), 2,85-3,25 (4H, m), 3,3-3,75 (9H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,0-7,25 (6H, m), 7,28 (1H, s) |
| Ejemplo 96 | | 1,85-2,0 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2-6 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 3,35-3,85 (12H, m), 3,9 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,0 Hz), 5,19 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,05-7,25 (6H, m), 7,28 (1H, s) |

[Tabla 5]

| Ejemplo N° | Estructura | ¹ H RMN (CD30D) δ ppm: |
|------------|---|---|
| Ejemplo 97 |  | 3,0-3,35 (4H, m), 3,35-3,85 (12H, m), 3,85-4,0 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,2 Hz) |
| Ejemplo 98 |  | 2,49 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,9-3,25 (5H, m), 3,4-3,85 (12H, m), 3,9 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 1,9 Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,05-7,25 (6H, m), 7,27 (1H, s) |
| Ejemplo 99 |  | 2,55-3,25 (11H, m), 3,3-3,75 (11H, m), 3,77 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 3,5 Hz), 3,85-4,0 (2H, m), 5,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,05-7,3 (7H, m) |

Ejemplo de Referencia 49

5

3-Etínil-4-metoxibenzo[b]tiofeno

A una solución de 2,3-dihidro-4-metoxibenzo[b]tiofeno-3-ona (Ref. Chandrani, Mukherjee.; Sukanta, Kamila.; Asish, De. Tetrahedron 2003, 59, 4767-4774) (0,25 g) y trietilamina (0,73 ml) en diclorometano (5 ml) se le añadió anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (0,28 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar 3-trifluorometanosulfoniloxi-4-metoxibenzo[b]tiofeno (0,37 g). Este material se disolvió en trietilamina (4 ml). A la solución se le añadieron (trimetilsilil)acetileno (0,34 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,14 g) y yoduro de cobre (I) (45 mg), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1) para dar 4-metoxi-3-(2-trimetilsililetinil)benzo[b]tiofeno (0,3 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadió fluoruro de tetra(n-butil)amonio (0,34 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo = 15/1) para dar el compuesto del título (0,2 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

3,21 (1 H, s), 3,97 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,45 (1H, m), 7,6 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 50

3-[2-(4-Benciloxicarbonilfenil)etínil]-4-metoxibenzo-[b]tiofeno

Se disolvió 3-etínil-4-metoxibenzo[b]tiofeno (0,2 g) en trietilamina (4 ml). A la solución se le añadieron ácido 4-yodobenzoico (0,29 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,12 g) y yoduro de cobre (I) (41 mg) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo - ácido clorhídrico 1 mol/l y el material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 -1/2) para dar 3-[2-(4-carboxifenil)etínil]-4-metoxibenzo[b]tiofeno (0,32 g). Este material se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (0,29 g) y bromuro de bencilo (0,16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:

n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (0,2 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

4,02 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,8-6,85 (1H, m), 7,3-7,5 (7H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 8,05-8,1 (2H, m)

5 Ejemplo de Referencia 51

3-[2-(4-Benciloxicarbonilfenil)etil]-4-hidroxibenzo[b]tiofeno

10 Se disolvió 3-[2-(4-Benciloxicarbonilfenil)etil]-4-metoxibenzo[b]tiofeno (0,2 g) en tetrahidrofurano (3 ml) - etanol (3 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (40 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar 3-[2-(4-benciloxicarbonilfenil)etil]-4-metoxibenzo[b]tiofeno (0,15 g). Este material se disolvió en diclorometano (4 ml). A la solución se le añadió tribromuro de boro (0,038 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 -1/1) para dar 3-[2-(4-carboxifenil)etil]-4-metoxibenzo[b]tiofeno (85 mg). Este material se disolvió en diclorometano (4 ml). A la solución se le añadió tribromuro de boro (0,057 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después, la mezcla se agitó durante 1 hora en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 3-[2-(4-carboxifenil)etil]-4-hidroxibenzo[b]tiofeno (80 mg). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). A la solución se añadieron alcohol bencílico (29 mg), trifenilfosfina (79 mg) y azodicarboxilato de dietilo (solución al 40% en tolueno, 0,13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1 - 3/1) para dar el compuesto del título (35 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

30 3,05-3,15 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 5,14 (1H, s), 5,36 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,85 (1H, s), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,5 (8H, m), 7,95-8,05 (2H, m)

Ejemplo 100

35 4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]benzo[b]tiofeno

A una solución de 3-[2-(4-benciloxicarbonilfenil)etil]-4-hidroxibenzo[b]tiofeno (35 mg) y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-tricloroacetimidatoil-α-D-glucopiranosiloxi (53 mg) en diclorometano (3 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,006 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 3/2) para dar 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-benciloxicarbonilfenil)etil]benzo[b]tiofeno (38 mg). Este material se disolvió en diclorometano (1 ml). A la solución se le añadieron sulfuro de dimetilo (0,15 ml) y complejo trifluoruro de boro-éter dietílico (0,067 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/ metanol = 20/1) para dar el compuesto del título (25 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

50 1,99 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,06 (3H, s), 3,0-3,25 (3H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,3 Hz), 4,3 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 5,5 Hz), 5,15-5,25 (1H, m), 5,3-5,4 (2H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 6,72 (1H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,15-7,3 (3H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,95-8,05 (2H, m)

Ejemplo 101

55 3-{2-[4-(Carbamoilmetilcarbamoil)fenil]etil}-4-(β-D-glucopiranosiloxi)benzo[b]tiofeno

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 90 usando 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]-benzo[b]tiofeno y clorhidrato de glicinamida en lugar de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etil]etil}etil)-benzofurano y 1-(2-hidroxietil)piperazina, respectivamente.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

65 3,0-3,7 (8H, m), 3,72 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,8 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,2 Hz), 4,02 (2H, s), 5,22 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,91 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,2-7,35 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,75-7,85 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 52

4-Hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzo[b]tiofeno

- 5 Se disolvió 3-etinil-4-metoxibenzo[b]tiofeno (0,15 g) en trietilamina (10 ml). A la solución se le añadieron 4-bromotolueno (0,11 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (92 mg) y yoduro de cobre (I) (30 mg), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 50/1) para dar
- 10 4-metoxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzo[b]tiofeno (27 mg). Este material se disolvió en etanol (1,5 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-metoxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]-benzo[b]tiofeno (27 mg). Este material se disolvió en diclorometano (1,5 ml). A la solución se le añadió tribromuro de boro (0,011 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó la misma temperatura 1 hora.
- 15 Después, la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 15/1) para dar el compuesto del título (10 mg).
- 20

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,33 (3H, s), 2,95-3,05 (2H, m), 3,25-3,4 (2H, m), 5,2 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89 (1H, s), 7,05-7,2 (5H, m), 7,41 (1H, d, J = 7,6 Hz)

Ejemplo 102

4-(β-D-Glucopiranosiloxi)-3-[2-(4-metilfenil)etil]-benzo[b]tiofeno

- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 4-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzo[b]tiofeno en lugar de 4-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)etil]benzofurano.
- 30

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,28 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 3,2-3,35 (1H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,8 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,4 Hz), 5,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,9 (1H, s), 7,0-7,15 (5H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 0,8 Hz)

35

Ejemplo de ensayo 1Ensayo para determinar los efectos inhibidores sobre la actividad del SGLT1 humano

- 40 1) Clonación y construcción del vector que expresa el SGLT1 humano

A partir de ARN total, derivado de intestino delgado humano (Ori gene), se preparó una genoteca de ADNc por amplificación PCR por transcripción inversa usando, como cebador, oligo-dT. Usando como molde esta genoteca de ADNc, se amplificó, por el método PCR, el fragmento de ADN que codificaba de 1 a 2005 pb del SGLT1 humano (ACCESO: M24847), descrito por Hediger *et al.*, y se insertó en el sitio multi-clonación de pcDNA3.1(-) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada se apareó perfectamente con la secuencia previamente indicada.

45

2) Establecimiento de la línea celular que expresa de manera estable el SGLT1 humano

- 50 El vector de expresión del SGLT1 humano se digirió por Sca I en un ADN lineal. El ADN lineal se transfectó en el interior de células CHO-K1 mediante de lipofección (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN). Se seleccionaron líneas celulares resistentes a neomicina cultivando en medio que contenía G418 (1 mg/ml, LIFE TECHNOLOGIES), y después, por el método descrito a continuación, se midió la actividad contra la captación de metil-α-D-glucopiranosido. Se seleccionó la línea celular, que mostró mayor actividad de captación y se denominó CS1-5-11D. Las células
- 55 CS1-5-11D se cultivaron en presencia de G418 a 200 µg/ml.

3) Medición de la actividad inhibidora contra la captación de metil-α-D-glucopiranosido (α-MG)

- 60 En una placa de cultivo de 96 pocillos se sembraron células CS1-5-11D a una densidad de 3×10^4 células/pocillo, se cultivaron durante 2 días y se usaron en el ensayo de captación. Al tampón de captación (pH 7,4; que contenía cloruro de sodio 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de calcio 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etano sulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM) se añadió una mezcla de α-MG no marcado (Sigma) y marcado con ¹⁴C (Amersham Pharmacia Biotech) a la concentración final de 1 mM. Se disolvió un compuesto de ensayo en dimetil sulfoxido y después se diluyó apropiadamente con agua destilada. La
- 65 solución del compuesto de ensayo se añadió al tampón de captación que contenía α-MG 1 mM, y se denominó tampón

de medición. Para el grupo de control, se preparó el tampón de medición sin ningún compuesto de ensayo. Para medir la captación basal, se preparó un tampón de medición de captación basal que contenía cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro de sodio. Después de eliminar el medio de cultivo de las células CS1-5-11D, a cada pocillo se añadieron 180 μ l del tampón de tratamiento previo (el tampón de captación basal sin α -MG) y se incubó a 37°C durante 10 minutos. Después de repetir del mismo tratamiento, el tampón de tratamiento previo se retiró. A cada pocillo se añadieron 75 μ l de tampón de medición o del tampón de captación basal y se incubó a 37°C durante 1 hora. Después de eliminar el tampón de medición, las células se lavaron dos veces con 180 μ l por pocillo del tampón de lavado (tampón de captación basal que contenía α -MG no marcado 10 mM). Las células se disolvieron mediante 75 μ l por pocillo de 0,2 mol/l de hidróxido de sodio. Los lisados celulares se transfirieron a PicoPlates (Packard) y después se añadieron 150 μ l de MicroScint-40 (Packard) y se mezcló. La radioactividad se midió con un micro-contador de centelleo TopCount (Packard). La diferencia entre la captación en el grupo de control y la captación basal se estableció como 100%, y a cada concentración del fármaco se calculó la captación de metil α -D-glucopiranosido. La concentración de fármaco, a la cual se inhibió el 50% de la captación del metil α -D-glucopiranosido (valor CI_{50}), se calculó usando representación logit. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

| Compuesto de ensayo | Valor CI_{50} (nM) |
|---------------------|----------------------|
| Ejemplo 7 | 15 |
| Ejemplo 24 | 25 |

Ejemplo de ensayo 2

20 Ensayo para determinar los efectos inhibidores sobre la actividad del SGLT2 humano

1) Clonación y construcción del vector que expresa el SGLT2 humano

A partir de ARN total, derivado de riñón humano (Ori gene), se preparó una genoteca de ADNc por amplificación PCR por transcripción inversa usando, como cebador, oligo-dT. Usando como molde esta genoteca de ADNc, se amplificó, por el método PCR, el fragmento de ADN que codificaba de 2 a 2039 pb del SGLT2 humano (ACCESO: M95549, M95299), descrito por R. G. Well *et al.*, y se insertó en el sitio multi-clonación de pcDNA3.1(-) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada se apareó perfectamente con la secuencia previamente indicada.

30 2) Establecimiento de la línea celular que expresa de manera estable el SGLT2 humano

El vector de expresión del SGLT2 humano se digirió por Sca I en un ADN lineal. El ADN lineal se transfectó en el interior de células CHO-K1 mediante de lipofección (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN). Se seleccionaron líneas celulares resistentes a neomicina cultivando en medio que contenía G418 (1 mg/ml, LIFE TECHNOLOGIES), y después, por el método descrito a continuación, se midió la actividad contra la captación de metil- α -D-glucopiranosido. Se seleccionó la línea celular, que mostró mayor actividad de captación y se denominó CS2-5E. Las células CS2-5E se cultivaron en presencia de G418 a 200 μ g/ml.

40 3) Medición de la actividad inhibidora contra la captación de metil- α -D-glucopiranosido (α -MG)

En una placa de cultivo de 96 pocillos se sembraron células CS2-5E a una densidad de 3×10^4 células/pocillo, se cultivaron durante 2 días y se usaron en el ensayo de captación. Al tampón de captación (pH 7,4; que contenía cloruro de sodio 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de calcio 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etano sulfónico 10 mM y tris(hidroximetil)aminometano 5 mM) se añadió una mezcla de α -MG no marcado (Sigma) y marcado con ^{14}C (Amersham Pharmacia Biotech) a la concentración final de 1 mM. Se disolvió un compuesto de ensayo en dimetil sulfoxido y después se diluyó apropiadamente con agua destilada. La solución del compuesto de ensayo se añadió al tampón de captación que contenía α -MG 1 mM, y se denominó tampón de medición. Para el grupo de control, se preparó el tampón de medición sin ningún compuesto de ensayo. Para medir la captación basal, se preparó un tampón de medición de captación basal que contenía cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro de sodio. Después de eliminar el medio de cultivo de las células CS2-5E, a cada pocillo se añadieron 180 μ l del tampón de tratamiento previo (el tampón de captación basal sin α -MG) y se incubó a 37°C durante 10 minutos. Después de repetir del mismo tratamiento, el tampón de tratamiento previo se retiró. A cada pocillo se añadieron 75 μ l de tampón de medición o del tampón de captación basal y se incubó a 37°C durante 1 hora. Después de eliminar el tampón de medición, las células se lavaron dos veces con 180 μ l por pocillo del tampón de lavado (tampón de captación basal que contenía α -MG no marcado 10 mM). Las células se disolvieron mediante 75 μ l por pocillo de 0,2 mol/l de hidróxido de sodio. Los lisados celulares se transfirieron a PicoPlates (Packard) y después se añadieron 150 μ l de MicroScint-40 (Packard) y se mezcló. La radioactividad se midió con un micro-contador de centelleo TopCount (Packard). La diferencia entre la captación en el grupo de control y la captación basal se estableció como 100%, y a cada concentración del fármaco se calculó la captación del metil α -D-glucopiranosido. La concentración de fármaco, a la cual se inhibió el 50% de la captación del metil α -D-glucopiranosido (valor CI_{50}), se calculó usando representación logit. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

[Tabla 7]

| Compuesto de ensayo | Valor CI_{50} (nM) |
|---------------------|----------------------|
| Ejemplo 2 | 6 |
| Ejemplo 3 | 41 |
| Ejemplo 43 | 12 |

Aplicabilidad industrial

5

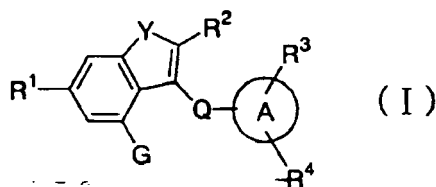
Los derivados heterocíclicos condensados de la presente invención, representados por la fórmula general anterior (I), sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, ejercen una actividad inhibidora en el SGLT humano y pueden suprimir el aumento del nivel de glucosa en sangre o disminuir el nivel de glucosa en sangre inhibiendo la absorción de hidratos de carbono, tales como glucosa, en el intestino delgado o inhibiendo la reabsorción de glucosa

10

en el riñón. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar excelentes agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia tal como, por ejemplo, diabetes, hiperglucemia postprandial, tolerancia alterada a glucosa, complicaciones diabéticas u obesidad.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado heterocíclico condensado representado por la siguiente fórmula general (I):



5 en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di(alquilo C_{1-6})amino, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo halo(alquilo C_{1-6}), un grupo halo(alcoxi C_{1-6}), un grupo hidroxilo(alquilo C_{1-6}), un grupo hidroxilo(alcoxi C_{1-6}), un grupo mono o dihidroxilo(alquilo C_{1-6})amino, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C_{2-7} , un grupo carbamoilo o un grupo carbamoil(alquilo C_{1-6});

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alquenoiltio C_{2-6} , un grupo halo(alquilo C_{1-6}), un grupo halo(alcoxi C_{1-6}), un grupo halo(alquiltio C_{1-6}), un grupo hidroxilo(alquilo C_{1-6}), un grupo hidroxilo(alqueno C_{2-6}), un grupo hidroxilo(alcoxi C_{1-6}), un grupo hidroxilo(alquiltio C_{1-6}), un grupo carboxi, un grupo carboxi(alquilo C_{1-6}), un grupo carboxi(alqueno C_{2-6}), un grupo carboxi(alcoxi C_{1-6}), un grupo carboxi(alquiltio C_{1-6}), un grupo alcoxycarbonilo C_{2-7} , un grupo alcoxycarbonil C_{2-7} -(alquilo C_{1-6}) sustituido, un grupo alcoxycarbonil C_{2-7} -(C_{2-6} alqueno) sustituido, un grupo alcoxycarbonil C_{2-7} -(alcoxi C_{1-6}) sustituido, un grupo alcoxycarbonil C_{2-7} -(alquiltio C_{1-6}) sustituido, un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , -U-V-W-N(R^5)-z o cualquiera de los siguientes sustituyentes (i) a (xxviii) que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α en el anillo;

(i) un grupo arilo C_{6-10} , (ii) aril C_{6-10} -O-, (iii) aril C_{6-10} -S-, (iv) un grupo aril C_{6-10} -(alquilo C_{1-6}) sustituido, (v) un grupo aril C_{6-10} -(alcoxi C_{1-6}) sustituido, (vi) un grupo aril C_{6-10} -(alquiltio C_{1-6}) sustituido, (vii) un grupo heteroarilo, (viii) heteroaril-O-, (ix) heteroaril-S-, (x) un grupo heteroaril(alquilo C_{1-6}), (xi) un grupo heteroaril(alcoxi C_{1-6}), (xii) un grupo heteroaril(alquiltio C_{1-6}), (xiii) un grupo cicloalquilo C_{3-7} , (xiv) cicloalquil C_{3-7} -O-, (xv) cicloalquil C_{3-7} -S-, (xvi) un grupo cicloalquil C_{3-7} -(alquilo C_{1-6}) sustituido, (xvii) un grupo cicloalquil C_{3-7} -(alcoxi C_{1-6}), (xviii) un grupo cicloalquil C_{3-7} -(alquiltio C_{1-6}), (xix) un grupo heterocicloalquilo, (xx) heterocicloalquil-O-, (xxi) heterocicloalquil-S-, (xxii) un grupo heterocicloalquil(alquilo C_{1-6}), (xxiii) un grupo heterocicloalquil(alcoxi C_{1-6}), (xxiv) un grupo heterocicloalquil(alquiltio C_{1-6}), (xxv) un grupo amino cíclico aromático, (xxvi) un grupo amino cíclico aromático(alquilo C_{1-6}) o (xxvii) un grupo amino cíclico aromático(alcoxi C_{1-6}), (xxviii) un grupo amino cíclico aromático(alquiltio C_{1-6}),

U representa -O-, -S- o un enlace sencillo y con la condición de que al menos uno de V y W no sea un enlace sencillo, cuando U es -O- o -S-);

V representa un grupo alqueno C_{1-6} que puede tener un grupo hidroxilo, un grupo alqueno C_{2-6} o un enlace sencillo;

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

Z representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxycarbonilo C_{2-7} , un grupo aril C_{6-10} -(alcoxycarbonilo C_{2-7}) sustituido, un grupo formilo, -R^A, -COR^B, -SO₂R^G, -CON(R^C)R^D, -CSN(R^C)R^D, -SO₂NHR^A o -C(=NR^E)N(R^F)R^G;

R⁵, R^A, R^C y R^D representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxix) a (xxxii) que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

(xxix) un grupo arilo C_{6-10} , (xxx) un grupo heteroarilo, (xxxi) un grupo cicloalquilo C_{3-7} o (xxxii) un grupo heterocicloalquilo

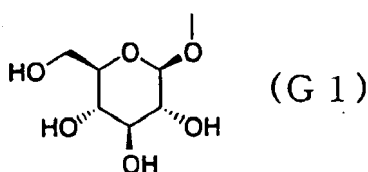
o ambos de Z y R⁵ se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

o ambos de R^C y R^D se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

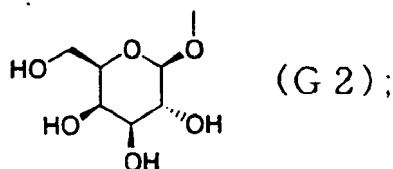
R^B representa un grupo alcoxycarbonilo C_{2-7} , un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , un grupo arilsulfonilamino C_{6-10} , un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxiii) a (xxxvi) que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

(xxxiii) un grupo arilo C₆₋₁₀, (xxxiv) un grupo heteroarilo, (xxxv) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o (xxxvi) un grupo heterocicloalquilo,

- 5 R^E, R^F y R^G representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo acilo C₂₋₇, un grupo C₂₋₇ alcoxicarbonilo, un grupo aril C₆₋₁₀-(alcoxicarbonilo C₂₋₇) sustituido, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo sulfamoilo, un grupo carbamimidoilo o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β;
- 10 o ambos de R^E y R^F están unidos entre sí para formar un grupo etileno;
- o ambos de R^F y R^G se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes α;
- Y representa -O-, -S- o -NH- que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo halo(alquilo C₁₋₆);
- 15 Q representa -alquilenos C₁₋₆-, -alquenileno C₂₋₆-, -alquilenos C₁₋₆-O-, -alquilenos C₁₋₆-S-, -O-alquilenos C₁₋₆-, -S-alquilenos C₁₋₆-, -alquilenos C₁₋₆-O-alquilenos C₁₋₆- o -alquilenos C₁₋₆-S-alquilenos C₁₋₆-;
- el anillo A representa un grupo C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo;
- G representa un grupo representado por la fórmula:



o una fórmula:



- 20 [grupo de sustituyentes α]
- un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo halo(alquilo C₁₋₆), un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo alcoxicarbonil C₂₋₇-(alquilo C₁₋₆) sustituido, un grupo hidroxilo(alcoxi C₁₋₆), un grupo amino(alquilo C₁₋₆), un grupo amino(alcoxi C₁₋₆), un grupo mono o di(alquilo C₁₋₆), un grupo mono o di[hidroxilo(alquil C₁₋₆)]amino, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆-(alquilo C₁₋₆) sustituido, un grupo carboxi, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇, un grupo sulfamoilo y -CON(R^H)R^I
- 25 [grupo de sustituyentes β]
- un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo halo(alquilo C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo amino(alcoxi C₁₋₆), un grupo amino(alquilo C₁₋₆), un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo mono o di [hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]amino, un grupo ureido un grupo sulfamida, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)ureido, un grupo mono o di[hidroxilo(alquil C₁₋₆)]ureido, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)sulfamida, un grupo mono o di[hidroxilo(alquil C₁₋₆)]-sulfamida, un grupo acilamino C₂₋₇, un grupo amino(acilamino C₂₋₇), un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo carbamoilo(alquilsulfonilamino C₁₋₆), un grupo carboxi, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇, -CON(R^H)R^I, y cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxvii) a (xxxviii) que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo anterior de sustituyentes α en el anillo;

- 40 (xxxvii) un grupo arilo C₆₋₁₀, (xxxviii) aril C₆₋₁₀-O-, (xxxix) un grupo aril C₆₋₁₀-(alcoxi C₁₋₆) sustituido, (xxxx) un grupo aril C₆₋₁₀-(alquilo C₁₋₆)sustituido, (xxxxi) un grupo heteroarilo, (xxxvii) heteroaril-O-, (xxxviii) un grupo cicloalquilo C₃₋₇, (xxxviii) cicloalquil C₃₋₇-O-, (xxxv) un grupo heterocicloalquilo, (xxxvii) heterocicloalquil-O-, (xxxvii) un grupo amino cíclico alifático o (xxxviii) un grupo amino cíclico aromático

- 45 R^H y R^I representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes γ;
- o ambos de R^H y R^I se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes δ;
- [grupo de sustituyentes γ]
- 50 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo (alcoxi C₁₋₆), un grupo amino(alcoxi C₁₋₆), un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo mono o di[hidroxilo (alquilo C₁₋₆)]amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)ureido, un grupo mono o di[hidroxilo(alquil C₁₋₆)]ureido, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)sulfamida, un grupo mono o di[hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]-sulfamida, un grupo acilamino C₂₋₇, un grupo amino(acilamino C₂₋₇), un grupo

- alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo carbamoilo(alquilsulfonilamino C₁₋₆), un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ y -CON(R^J)R^K [grupo de sustituyentes δ]
- 5 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo C₁₋₆, un grupo halo(alquilo C₁₋₆), un grupo halo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(alquilo C₁₋₆) sustituido, un grupo hidroxilo(alcoxi C₁₋₆), un grupo amino(alquilo C₁₋₆), un grupo amino(alcoxi C₁₋₆), un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo mono o di[hidroxilo (alquil C₁₋₆)]amino, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)sustituido, un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇, un grupo sulfamoilo y -CON(R^J)R^K
- 10 R^J y R^K representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ y un grupo carbamoilo; o ambos de R^J y R^K se enlazan junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇, un grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(alquilo C₁₋₆) sustituido y un grupo carbamoilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- 15 o un profármaco de los mismos, en el que dicho profármaco se prepara introduciendo un grupo que forma un profármaco en uno cualquiera o más grupos hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (I), en la que dicho grupo que forma un profármaco se selecciona entre un grupo acilo C₂₋₇, un grupo alcoxi C₁₋₆-(acilo C₂₋₇) sustituido, un grupo alcoxycarbonil C₂₋₇-(acilo C₂₋₇) sustituido, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ y un grupo alcoxi C₁₋₆-(alcoxycarbonilo C₂₋₇) sustituido;
- 20
- 25 2. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² representa un átomo de hidrógeno; Y representa -O-, -S- o -NH-; Q representa un grupo etileno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un profármaco de los mismos.
- 30 3. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el anillo A representa un grupo obtenido a partir de un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo de pirazina o un anillo de piridazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un profármaco de los mismos.
- 35 4. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el anillo A representa un grupo fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco de los mismos.
- 40 5. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el anillo A representa un grupo piridilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos.
- 45 6. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un derivado heterocíclico condensado como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.
7. Un inhibidor del SGLT humano que comprende, como ingrediente activo, un derivado heterocíclico condensado como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 50 8. Un inhibidor del SGLT humano, como se reivindica en la reivindicación 7, en el que el SGLT representa SGLT1 y/o SGLT2.
9. Un inhibidor del SGLT humano, como se reivindica en la reivindicación 7 u 8, que es un agente para la inhibición de la hiperglucemia postprandial.
- 55 10. Un inhibidor del SGLT humano, como se reivindica en la reivindicación 7 u 8, que es un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.
- 60 11. Un inhibidor del SGLT humano, como se reivindica en la reivindicación 10, en el que la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, tolerancia alterada a glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota.
12. Un inhibidor del SGLT humano, como se reivindica en la reivindicación 7 u 8, que es un agente para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a glucosa en un sujeto con diabetes.
- 65 13. Una composición farmacéutica, como se reivindica en la reivindicación 6, en la que la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida.

14. Un inhibidor del SGLT humano, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida.
- 5 15. Un derivado heterocíclico condensado, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para la inhibición de hiperglucemia postpandrial.
- 10 16. Un derivado heterocíclico condensado, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.
- 15 17. Un derivado heterocíclico condensado, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para la inhibición del avance de tolerancia alterada a glucosa en diabetes.
- 20 18. Un uso de un derivado heterocíclico condensado, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica para la inhibición de hiperglucemia postpandrial.
- 25 19. Un uso de un derivado heterocíclico condensado, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.
- 30 20. Un uso, como se reivindica en la reivindicación 16 ó 19, en el que la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en diabetes, tolerancia alterada a glucosa, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo de lípidos, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia y gota.
- 35 21. Un uso de un derivado heterocíclico condensado, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable para la preparación de una composición farmacéutica para la inhibición del avance de tolerancia alterada a glucosa en un sujeto con diabetes.
- 40 22. Una composición farmacéutica, como se reivindica en la reivindicación 6, que comprende la combinación al menos con un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptores de glucagón, un estimulante quinasa de receptores de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido 1 similar a glucagón, un análogo del péptido 1 similar a glucagón, un agonista del péptido 1 similar a glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de la transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida unida a α -N-acetilada, factor-I de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, purgantes, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado del ácido fibrótico, un agonista β_3 adrenoceptor, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador de receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un sequestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransporte de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor neutro de endopeptidasa, un agonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un agonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatante, un agente bloqueante simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista α_2 -adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y alcalinizador urinario.
- 55 60 65 23. Un inhibidor del SGLT humano, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 7-12, que comprende la combinación al menos con un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptores de glucagón, un estimulante quinasa de receptores de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un

- inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido 1 similar a glucagón, un análogo del péptido 1 similar a glucagón, un agonista del péptido 1 similar a glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de la transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida unida a α N-acetilada, factor-I de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoctamol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, purgantes, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado del ácido fíbrico, un agonista β_3 adrenoceptor, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador de receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransporte de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor neutro de endopeptidasa, un agonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un agonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatante, un agente bloqueante simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista α_2 -adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y alcalinizador urinario.
24. Un uso, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20 que comprende la combinación al menos con un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista de receptores de glucagón, un estimulante quinasa de receptores de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bisfosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido 1 similar a glucagón, un análogo del péptido 1 similar a glucagón, un agonista del péptido 1 similar a glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de receptores del ácido γ -aminobutírico, un antagonista del canal de sodio, un inhibidor del factor de la transcripción NF- κ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida unida a α N-acetilada, factor-I de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoctamol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, purgantes, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado del ácido fíbrico, un agonista β_3 adrenoceptor, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista de receptores de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador de receptores de lipoproteínas de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransporte de sodio/ácido biliar, un inhibidor de proteínas de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor neutro de endopeptidasa, un agonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un agonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensivo vasodilatante, un agente bloqueante simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista α_2 -adrenoceptor, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y alcalinizador urinario.